

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 633

**L'HISTOIRE NATURELLE
DE LA SCLEROSE EN PLAQUES**

Etude par informatique de 349 observations

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 22 Décembre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian CONFAVREUX

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 11 Février 1949

à LYON (Rhône)

29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0011

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 633

**L'HISTOIRE NATURELLE
DE LA SCLEROSE EN PLAQUES**

Etude par informatique de 349 observations

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian CONFAVREUX

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 11 Février 1949

à LYON (Rhône)

UNIVERSITEIT LEIDEN - 1917

WISSENSCHAPPELIJKE

WETENSCHAPPELIJKE

WETENSCHAPPELIJKE

UNIVERSITEIT LEIDEN
DE LA SCIENCE EN NATURE

Etude des relations de la science et de la nature



THESE

présentée

à l'Université de Leiden - 1917

et soutenue publiquement le 22 novembre 1917

pour obtenir le grade de Docteur en Philosophie

par

ONISMA DONAVAN

née le 11 février 1914

à Lyon (France)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



EXAMINATEURS :

Président : Professeur G. AIMARD

Assesseurs : Professeur A. GARDE
Professeur B. SCHOTT
Professeur Agrégé M. TRILLET

Invité : Monsieur A. BIRON

A Elisabeth,
A Cyrille,

A ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Michel DEVIC,

Qu'il sache simplement que l'une de nos joies au cours de l'élaboration de cette thèse a été de mieux approcher son esprit parfois secret.

A notre président de thèse,
Monsieur le Professeur Gilbert AIMARD.

Nous lui devons le sujet de cette thèse. Instigateur et soutien de nos efforts, il nous a permis de traverser le désert aride du dépouillement des dossiers. Il nous a fait découvrir un domaine de la neurologie dans lequel il est passé maître. Son dynamisme, sa clairvoyance et son pragmatisme sont déjà légendaires. Il réussit à concilier avec bonheur le traditionnel dans ce qu'il a de plus brillant et l'avant-garde dans ce qu'elle a de plus austère, comme il sait goûter avec un égal plaisir Beethoven et la musique de notre temps. Nous sommes très sensible à la chaleur de son accueil dans le service comme parmi les siens.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Alexandre GARDE.

Au cours d'un hiver dans le cadre si savoureux de l'Antiquaille, nous avons pu mieux connaître sa forte personnalité. Nous avons été séduit par son bon sens, sa rigueur toute de finesse, son intelligence pénétrante qui sait aller avec une rapidité étonnante au détail séméiologique décisif. Son art, son humour, son autorité dans le débat sont d'une rare perfection. L'émerveillement est à son comble quand à ces qualités de praticien et d'orateur se joignent celles du maître soulignant les hésitations du diagnostic et reprenant au besoin, mais toujours avec délicatesse, les errements de l'élève. Au cours de ses visites, nous avons eu le sentiment d'assister à de véritables Leçons de Clinique au lit du malade.

Monsieur le Professeur Bernard SCHOTT.

Il a guidé nos premiers pas d'interne en neurologie et l'envoûtement qu'il exerce sur nous est à la hauteur de la réputation flatteuse dont il jouit. Il sait que nous sommes sensible à la richesse de ses démonstrations, à son goût de l'hypothèse hardie, toujours rattachée au fait d'observation et étayée d'une vaste érudition. Il réussit à initier aux arcanes de la neuropsychologie qu'il maîtrise avec une rare élégance. Nous avons été très touché de la qualité des relations humaines qu'il entretient dans son service, comme nous le sommes des marques de sympathie personnelle qu'il nous témoigne.

Monsieur le Professeur Agrégé Marc TRILLET.

Il défend une note de classicisme appréciée dans une époque trop souvent abandonnée à l'ivresse des chiffres. Sa verve, son sens du pittoresque charment l'auditeur. Son esprit méthodique, sa grande curiosité intellectuelle séduisent l'élève.

Monsieur Albert BIRON.

Nous avons tenu à l'associer à notre jury. Au cours de ce travail qui est aussi le sien, nous avons pu apprécier son sens critique constructif et son dévouement à toute épreuve. Il a su nous initier à la rigueur de la statistique et éviter les erreurs liées à notre manque de compétence. Il nous a fait entrevoir les perspectives étonnantes de l'informatique qu'il manie avec tant de sagacité.

A Monsieur le Professeur P.F. GIRARD.

Nous avons été parmi les derniers internes à bénéficier de son enseignement et de son enthousiasme couronnés par l'originalité d'une science et d'une culture encyclopédiques qui le placent parmi les seigneurs de la neuropsychiatrie. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression la plus vraie de notre admiration qui reste toujours aussi vivante.

Aux maîtres qui ont contribué à notre formation
neurologique et psychiatrique.

Monsieur le Professeur J. COURJON,
Monsieur le Professeur Agrégé J. DUQUESNEL,
Monsieur le Professeur J. GUYOTAT,

A Monsieur le Docteur Gilles RAMBAUD.

Par son enseignement lumineux et passionnant,
il restera toujours pour nous celui qui a su
développer notre vocation neurologique naissante.

A Monsieur le Docteur Paul TROUILLAS.

Cette thèse nous a permis de retrouver son
empreinte dans de nombreux domaines. C'est
la preuve de son aptitude à la découverte, de
son intense activité et de sa vaste culture.

A Monsieur le Docteur Guy CHAZOT.

Son enthousiasme communicatif, son honnêteté
intellectuelle, la qualité des relations qu'il
sait ménager sont dignes d'exemple.

A Madame le Docteur Dominique BOISSON,
A Monsieur le Docteur Jérôme MOINDROT,
A Monsieur le Docteur François MAUGUIERE.

Nous avons beaucoup appris à leur contact et
sommes heureux de les savoir parmi nos amis.

A Mademoiselle GORREE,
A Madame TERRIER,
A Mademoiselle PETIT-HUGUENIN,

et aux infirmières de l'unité 102, de la
salle Bériel et de l'unité 302.

Aux secrétaires du service,
Madame CHANTEGRELET,
Madame SEGUIN,
Mademoiselle BLANC,

dont la patience a été mise à rude épreuve
lors de la sortie des dossiers.

A Madame DROGUET,

dont la discrétion et la courtoisie n'ont
d'égal que la perfection du travail de
dactylographie.

CHAPITRE I.

INTRODUCTION.

LES OBJECTIFS D'UN TEL TRAVAIL.

LES CONDITIONS NECESSAIRES

Validité des observations

Représentativité de l'échantillon.

L'APPROCHE INFORMATIQUE

Le "cahier des charges" de la fiche

Revue de la littérature

Présentation du document adopté.

LES OBJECTIFS D'UN TEL TRAVAIL.

Entreprendre une étude de l'histoire naturelle de la Sclérose en plaques paraît superflu à l'heure où l'on dispose des travaux de Müller, Mac Alpine, Kurtzke, Bonduelle ou Leibowitz, pour ne citer que les plus étayés, d'autant que ceux-ci s'accordent dans leur description. Qui plus est, Leibowitz et Alter ont démontré que les populations, extrême-orientales mises à part, diffèrent moins par les caractères cliniques et évolutifs de la maladie, que par des variations de prévalence en fonction de la latitude et vraisemblablement du niveau sanitaire. L'idée d'une telle entreprise est néanmoins séduisante, car la Sclérose en plaques est l'un des pôles d'intérêt privilégiés du service, comme en témoigne l'abondance des publications consacrées à ce sujet depuis une dizaine d'années, et un meilleur accès aux observations devient indispensable. De plus, un Service Informatique a été récemment mis à la disposition du Corps Médical des Hospices Civils de Lyon et les techniques de traitement automatique de l'information peuvent prêter leur concours, même si chercher à les appliquer à une maladie aussi complexe que la Sclérose en plaques n'est pas sans effrayer.

Cette approche peut se révéler fructueuse à plusieurs niveaux :

- éclairer notre connaissance des malades et de la maladie d'un jour nouveau, d'autant que nous disposons d'un nombre important d'observations;
- par le nombre théoriquement infini des paramètres qu'elle permet de confronter, parvenir à individualiser des "indicateurs" aussi précoces que possible, cliniques, biologiques ou autres, ayant une valeur pronostique, même si cela a été l'ambition jusqu'ici peu satisfaite de nombreux auteurs;
- dresser le bilan de la tentative immuno-suppressive au long cours par l'Azathioprine, ou Imurel[®], qui atteint dix ans dans certains cas, en bénéficiant de l'expérience acquise par l'observation de malades non traités, suivis conjointement. Or cette comparaison avec un échantillon témoin est une condition indispensable pour apprécier la validité d'une thérapeutique et, dans le cas présent, celle-ci n'a encore jamais été remplie;
- en fonction des enseignements recueillis, autoriser à jeter les bases d'une enquête prospective et à mettre au point un document standardisé d'observation continue, à la fois simple dans son maniement, suffisamment étayé dans son contenu et apte à permettre l'appréciation de nouveaux protocoles d'essais thérapeutiques ou de recherches biologiques.

LES CONDITIONS NECESSAIRES.

Validité des observations.

Avant de s'aventurer dans ce travail, plusieurs questions doivent être posées, dont celle de la validité des observations, notamment dans leur partie clinique. Une telle étude, à n'en point douter, sera qualifiée de rétrospective, et grevée des réserves qu'il est habituel d'émettre devant des informations recueillies "a posteriori", même si elles ont le mérite de ne pas avoir été déformées par des idées préconçues.

Il s'agit de malades suivis régulièrement dans le service à la consultation externe, et la presque totalité d'entre eux a fait l'objet d'au moins une hospitalisation. Un effort de description de l'état fonctionnel et des données de l'examen clinique témoignant d'un début de standardisation des informations est entrepris depuis plusieurs années au niveau des observations. Les examinateurs s'échelonnent en nombre limité, du chef de service à l'assistant. Ces raisons rapprochent le niveau de qualité des dossiers de celui d'une enquête prospective et les données recueillies depuis la première observation du malade dans le service peuvent être considérées comme comparables et d'une rigueur convenable. Dans le cas contraire, le dossier a été écarté de l'étude.

Une imprécision potentielle demeure sur le début clinique de la maladie et sur la période précédant la première observation. Le risque en est d'autant plus grand que le début est plus lointain au moment du premier contact avec un malade dont les souvenirs deviennent flous, ou au contraire indûment précis. Un palliatif serait, comme l'a proposé Mac Alpine, de ne considérer que les malades suivis dès les premières années de leur affection. Cette attitude risque en fait de laisser de côté des formes initialement bénignes n'ayant pas motivé, pour une raison quelconque, de consultation précoce en milieu spécialisé, alors que les manifestations "précocissimes" s'avèreront certainement un jour les plus intéressantes. Un degré d'imprécision quant au début est donc inéluctable dans une maladie connue pour son expression parfois trompeuse, discrète et fugitive, et persistera plus ou moins, même dans les études strictement prospectives : Quel crédit accorder à des picotements fugaces considérés en leur temps comme négligeables ou comme d'origine circulatoire ?

Représentativité de l'échantillon.

La seconde question est celle de la représentativité de l'échantillon rassemblé vis-à-vis de la maladie.

Le mode de RECRUTEMENT peut constituer un premier écueil. Le nôtre correspond à celui d'un service hospitalier spécialisé et l'éventail des malades risque de se trouver resserré aux dépens des formes bénignes pour lesquelles un avis spécialisé n'est pas toujours envisagé. Cette distorsion a été minimisée par le fait que,

dans la mesure du possible, ont été incorporés à l'étude tous les malades connus du service, en particulier ceux qui n'ont été suivis qu'à la consultation externe. Il s'est avéré qu'ils étaient peu nombreux, car l'hospitalisation est systématiquement proposée, même devant les tableaux les plus frustes comme les plus évidents, et le plus souvent est obtenue au moins une fois au cours de l'évolution.

Un autre problème est fréquemment rencontré : celui des malades pour lesquels nous ne disposons d'aucune information depuis plusieurs mois, voire plusieurs années, et qu'il est convenu de qualifier de NON REVUS . De tels cas correspondent à des formes bénignes pour lesquelles le malade ou le médecin traitant perçoivent mal l'utilité d'une surveillance régulière en milieu spécialisé, ou à des formes si évoluées que le malade bénéficie des soins d'un service pour grands invalides. Il peut s'agir aussi de patients qui, devant l'évolution inexorable de leur mal, sont allés tenter leur chance devant d'autres instances, ou qui, fixés sur leur sort, hésitent à revenir pour des raisons d'éloignement géographique. Ne pas tenir compte de ces sujets risque d'altérer l'échantillonnage et un complément d'information a donc été recherché par une lettre adressée ⁽¹⁾ au malade ou à son médecin traitant, avec une invitation à revenir en consultation; de même, les observations éventuelles recueillies dans d'autres services ont été consultées.

(1) 101 lettres ont ainsi été envoyées, et 70 réponses reçues.

Il a ainsi été possible le plus souvent de retracer l'évolution de ces malades. Dans le cas contraire, ils ont été répertoriés comme effectivement "non revus", avec indication de la date de dernière information. Une telle précaution est importante lorsqu'est envisagée une étude statistique de l'évolution chronologique de paramètres pour un ensemble de malades donnés au départ.

Le MODE DE CLASSEMENT DES DOSSIERS peut, lui aussi, être à l'origine d'anomalies. A ce sujet, il convient de signaler que toutes les nouvelles observations du service sont, au fil des ans, revues et classées au cours de séances hebdomadaires réunissant les "cadres permanents" du service. Lors du classement des dossiers, l'habitude a été prise de mentionner le diagnostic de Sclérose en plaques même dans les cas douteux. Des cas initialement rangés sous le seul vocable de "myélite", "paraplégie spasmodique", "névrite optique rétrobulbaire", "paralysie faciale", "hémiplégie", n'ayant livré que plus tardivement la preuve de leur appartenance à la Sclérose en plaques font l'objet d'une correction des registres. A côté de ce classement "manuel", en place depuis l'ouverture du service, il en existe un autre depuis 1969, parallèle mais indépendant du premier, faisant appel à l'Informatique. Si des cas de Sclérose en plaques authentiques suivis dans le service ont échappé à notre enquête, ils ne sont qu'en nombre limité.

L'APPROCHE INFORMATIQUE.

La validité des observations étant admise, et l'échantillon pouvant être regardé comme représentatif de la maladie, reste à imaginer une méthode pratique de réunion des informations, c'est-à-dire à mettre au point une fiche utilisable par l'informatique.

Le "cahier des charges" de la fiche.

Le document standardisé doit, dans notre optique, satisfaire aux impératifs suivants :

- Etre EXHAUSTIF, en répertoriant les différents symptômes et signes de la maladie, y compris les plus rares, afin qu'il devienne inutile de se replonger dans les dossiers à la recherche d'un complément d'information.

- Accorder délibérément la primauté au point de vue FONCTIONNEL. Les renseignements dont on dispose comportent au minimum les signes fonctionnels accusés par le malade et le niveau d'invalidité selon la classification de Mac Alpine. Les premiers sont subjectifs, et donc sujets à caution, mais le second peut être regardé comme objectif. D'autre part, la description fonctionnelle est la seule capable de restituer de façon fidèle et continue le film que représente l'histoire du malade, alors que les données des examens cliniques objectifs ne sont jamais que des instantanés.

- Permettre de superposer au récit fonctionnel les résultats des examens cliniques lorsque ceux-ci ont été pratiqués.

- La structure du document doit distinguer les deux processus qui sont à la base du génie évolutif de la maladie, c'est-à-dire les POUSSEES et la PROGRESSION REGULIERE. Les premières définissent la phase REMITTENTE, où l'activité de la maladie se manifeste par des poussées séparées par des périodes de quiescence. Cette phase n'exclut pas la possibilité de séquelles laissées par une ou des poussées incomplètement ou non régressives, mais ces séquelles auront la propriété d'être non évolutives. La seconde définit la phase de PROGRESSION REGULIERE qui, en moyenne, débute huit ans après la précédente (Fog, Leibowitz). L'activité de la maladie se manifeste par une aggravation continue et inexorable. Les poussées, si elles persistent parfois, ne sont plus que des épiphénomènes. Cette progression se fait à un rythme variable d'un individu à l'autre, mais de façon étonnamment régulière, comme l'a démontré Alexander dès 1951, et plus récemment Fog (1966).

- Le document doit par ailleurs distinguer la séméiologie transitoire de celle qui persiste définitivement, s'inscrivant dans le cadre de séquelles stables ou dans celui d'une progression régulière.

- Il doit permettre la confrontation avec les données para-cliniques et thérapeutiques.

- Enfin, malgré sa richesse en information, il doit rester d'un maniement facile et rapide, et être utilisable par les différents médecins du service. C'est à notre avis l'essentiel, et la condition nécessaire à la poursuite de l'enquête de manière prospective.

Revue de la littérature.

Il existe quelques tentatives d'approche informatique de la Sclérose en plaques dans la littérature, à vrai dire peu nombreuses.

Le système décrit par Alexander est basé sur une évaluation combinée de l'invalidité globale et du déficit neurologique objectif, comportant 500 points; celui de Fog évalue de façon exclusive, mais là encore très détaillée, le déficit neurologique objectif. L'évaluation est pratiquée en moyenne tous les 3 mois pour chaque malade et permet de suivre l'évolution du score lésionnel au cours du temps. Ces méthodes ont permis de démontrer la réalité de la progression régulière, qu'il est même possible d'assimiler à un modèle mathématique. Par la détermination de la partie initiale de la courbe, elles autorisent à extrapoler son évolution future et à fournir un pronostic. Enfin, elles sont d'une grande rigueur dans l'appréciation d'une thérapeutique. Malheureusement, elles n'abordent que le phénomène de progression et ne reflètent que très imparfaitement le phénomène des poussées. Elles s'avèrent fastidieuses et pour le malade et pour l'examineur et ne peuvent s'envisager que dans une étude prospective pure.

Le système proposé par Poser (1973) ne comporte qu'un nombre limité de paramètres purement cliniques, évalués lors de l'examen du malade. Il ne fait appel à aucune cotation, et le maniement de la fiche est simple et rapide. Il autorise une lecture directe par l'ordinateur. L'évolution est déduite de la succession

des fiches dans l'ordre chronologique. Ce système est apte à de plus amples développements par l'adjonction d'autres types de fiches, et il est déjà utilisé de façon multicentrique, en Allemagne notamment. Comme les deux systèmes précédents, il n'autorise qu'une étude point par point de la maladie, sans prendre en considération une poussée en tant que telle et dans sa totalité. Il n'a pas le mérite de prévoir l'étude d'un score lésionnel au cours du temps.

Présentation du document adopté.

Sans entrer dans les détails qui seront abordés à l'occasion des chapitres ultérieurs, le document utilisé dans notre travail est réalisé de la façon suivante :

Il comporte une première partie, fixe, inextensible, renseignant sur l' IDENTIFICATION du malade et les données apparentées (date et lieu de naissance; domicile au moment du début apparent de la maladie; notion de migration, d'immigration, de résidence à l'étranger; profession à l'entrée dans la maladie). Suit la description des ANTECEDENTS, héréditaires et collatéraux d'une part, avec la notion de Sclérose en plaques familiale, personnels d'autre part, particulièrement centrée sur la recherche d'une allergie, de foyers infectieux, d'une maladie auto-immune; de même sur la recherche d'un traumatisme crânien ou rachidien, d'autres antécédents neurologiques, d'interventions chirurgicales; du nombre de grossesses.

Viennent ensuite les renseignements concernant la CLASSIFICATION DIAGNOSTIQUE du dossier, le PROFIL EVOLUTIF d'ensemble, la date du début apparent de la maladie, celle de la première observation du malade dans le service, celle de l'apparition d'une invalidité définitive, la notion de "non revu" et de décès.

La deuxième partie étudie les POUSSEES. Elle est extensible et autorise un nombre de feuillets proportionnel à celui des poussées. Chacune est décrite sur une page dont on trouvera une reproduction ci-contre. Elle est caractérisée par son numéro d'ordre, son degré de réversibilité, sa date de début, sa durée, la qualité et l'origine de l'information la concernant. Il est notamment possible de savoir si elle est connue grâce au seul interrogatoire ou si le malade a été examiné dans le service à l'occasion de cette poussée. Vient ensuite la description des événements intercurrents ou déclenchants éventuels, puis celle de l'aspect fonctionnel, avec les signes généraux, la gêne des membres inférieurs, et des membres supérieurs, les gênes sensitive, sphinctérienne et visuelle, les symptômes par atteinte du tronc cérébral et les gênes "autres", n'entrant pas dans les cadres précédents. Pour chacun de ces paragraphes, est précisé, dans la mesure du possible, le niveau d'intensité de l'atteinte fonctionnelle et son type (exemple : paralysie, ataxie pour la fonction des membres inférieurs), la "formule neurologique" à son origine

REPRO 1-9 0 0 2 0 4
 10 14

N° D'ORDRE 15-16

QUALIFICATION 17-19

DATE DEBUT 20-23

DUREE 24-26

INFORMATION 27-29

ENT INTERC NO 1 29-30

pour chacun 2 31-32

type - date 3 33-34

4 35-36

Survenue pnt gross. 37

Aggr transit lost° 38

ASPECT FONCTION
 M = M.M.P.S; P = P.M.P.S

*SF. GENE

CEPHALEES 40-41

VOMISSEMENTS 42

PSEUDO H.I.C. 43

AMAISSSEMENT 44

AUTRE 45

*FONCTION DES M. 46

AUTRE 47

*FONCTION DES M. 48-49

NIVEAU 50

type: PARALYSIE 51

ATAXIE 52

NSP 53

FORMULE NEUR. 54

PY 55

CE 56

CP 57

VE 58

NSP 59

*FONCTION DES MS. 59-60

NIVEAU 61

type: NSP 62

PARESIE 63

ATAXIE 64

ASTEROGNOSIE 65

MAIN INUTILE 66

Formule neur. 67

PY 68

CE 69

CP 70

SS sup. 71

NSP 72

REPRO 1-9 0 0 2 0 5
 10 14

N° D'ORDRE 15-16

*GENE SENSITIVE 17-18

NIVEAU 19

type 20

PARATHESIS 21

DOULEURS 22

HERMITTE 23-24

*GENE SPINCT. 25-26

NIVEAU 27

type 28

U 29

A 30

G 31

*GENE VISUELLE 32-33

NIVEAU 34

DOUL. ORBIT. 35

DYSCHROMAT. CLIN 36

SCOTOMES OU P. CLIN 37-38

*SF. ATTEI. T. C. 39-40

DIPLOPIE 41

NEURALGIE FACIALE 42

PARALYSIE MASTICAT. 43

PARAL. FACE. PERIPH 44

MYO FACIALES 45

HEMISPASME FACIAL 46

VERTIGE VALERIE 47

SURDITE REL. SEP. 48

ACOUPHENES 49

TR. DEGLUTITION 50

VOIX NASONNEE 51

DYSARTHRIE V. SCAND 52

AUTRE 53

*AUTRES GENES 54-55

MYTS ANORMAUX 56

CRISES PAROXYST. 57

CRISES EPILEPT. 58

AUTRE (Cone, aphasia) 59

TOPOGRAPHIE 60

M = M.M.P.S; P = P.M.P.S

REPRO 1-9 0 0 2 0 6
 10 14

N° D'ORDRE 15-16

NSP 17

PY 18

FS 19

AN. SUBJECT. 20-21

AN OBJECT. (SS sup. prof) 22-23

CE 24-25

*SPHINCTER 26-27

N.O. 28-29

DYSCHROMATOPSIE 30-31

O = way; 1 = inf; 2 = sup 32-33

SCOTOME C ou P 34-35

ATROPHIE OPTIQUE 36-37

ATROPHIE OPTIQUE 38-39

ATROPHIE OPTIQUE 40-41

ATROPHIE OPTIQUE 42-43

REPRO 1-9 0 0 2 0 7
 10 14

N° D'ORDRE 15-16

N. C. O. 17-18

PARALYSIE SCULOPHT. 19

*PHALMOPLEGIE INTER. 20

PARALYSIE DE FONCTION 21

ANOMALIE PUPILLAIRE 22

CL. BERNARD HORNER 23

PTOSIS PALPEBRAL 24

AUTRE ATTEINTE OCULON 25

N. C. T. 26-27

N. C. F 28-29

N. C. V 30-31

NYSTAGMUS SPONT 32

BARANY CENTRAL 33

O = way; 1 = inf; 2 = sup 34

ENG CENTRAL 35-36

N. C. B. 37-38

PARALYSIE LARYNG. PHAR. 39

PARALYSIE DU XII 40

AUTRE 41-42

AMYOTROPHIE PERIPH 43

*ABOLIT. ROT. 44

EMG CORNE ANT 45

2d PARKINSONISM 46

PERIPHLEBITE 47

ANOMAL. CV PERIPH 48

AUTRE 49

REPRO 1-9 0 0 2 0 8
 10 14

N° D'ORDRE 15-16

PB DIAGNOSTIQUES 17-18

TABL. MES SANS NIV. FRANZ 19

" " AVEC " 20

ANGIOME MEDULLAIRE 21

T. F. C.P. 22

TUMEUR CEREbraLE 23

A. V. C. 24

AUTRE 25

EXAMENS COMPLEX. 26

E.E.G. ANORMAL 27

GAMMAGRAPHIE 28

SCIINTI CEREbraLE 29

HUMERALE 30

CAROTIDE 31

SELDINGER CEREB. 32

SELD. ANGIO MEDUL. 33

MYELOG IOBE 34

MYELOG GAZEUSE 35

P.E.G. 36

VENTRICULOG 37

INTER. EXPLORAT. 38

TTT DELA POUSSIEE 39

HOSPITALISATION 40

POUSSEE SURVENUE 41

SANS TT DANS INSTAURAT 42

AL'ARRET TTT CGH 43

DATE RELAT. ARRET 44

NOTION RETRIE 45

SOUS TTT 46

DATE REL. INSTAUR. 47

(exemple : pyramidal, cérébelleux, cordonnal postérieur ou vestibulaire, pour la fonction des membres inférieurs). Suit la description de la topographie de l'atteinte lésionnelle, distinguant voie pyramidale, voie sensitive, système cérébelleux - avec, dans ces cas, indication du degré d'extension somatique -, nerf optique, nerfs crâniens (oculo moteurs, trijumeau, facial, cocchléo-vestibulaire, bulbaires), "autres", "ne sait pas", pour le cas où persiste une imprécision ou une incertitude. A chacun de ces paragraphes sont associés les résultats des examens complémentaires qui s'y rapportent (examens ophtalmologique et otorhinolaryngologique, électromyogramme) s'ils ont été pratiqués. Pour chaque série de signes, le passage éventuel à la chronicité est signalé. En dernier lieu sont précisés, si nécessaire, les problèmes diagnostiques posés par la poussée, et les examens complémentaires effectués pour les résoudre, puis le traitement.

La troisième partie, non extensible, est destinée à la description du "FOND CHRONIQUE", c'est-à-dire des symptômes fonctionnels et des signes d'examen qui persistent à l'état de séquelles définitives. Elle considère d'abord l'aspect fonctionnel. A chaque fonction correspond un paragraphe dans lequel sont prévus les différents niveaux de gêne possibles avec la date à laquelle ce niveau a été atteint pour la première fois, et la description du "type fonctionnel" et de la "formule neurologique" constatés à ce moment, lorsqu'on dispose de ces renseignements. Le point de vue

topographique est ensuite envisagé, sur le même principe, à ceci près que la notion de niveau fait place à celle d'extension somatique. Viennent ensuite les problèmes diagnostiques et les examens complémentaires, s'il y en a eu en dehors des poussées. Enfin, à cette troisième partie est associé un récapitulatif des événements intercurrents et éventuellement déclenchants.

La quatrième partie est à nouveau extensible. Elle décrit la PONCTION LOMBAIRE, le BILAN IMMUNO-PATHOLOGIQUE pratiqué de façon systématique et comportant depuis 5 ans le dosage des immunoglobulines sériques, des anticorps antirougeoleux, la recherche des auto-anticorps, de l'antigène Australia et du facteur rhumatoïde, ainsi que plus récemment l'étude du complément sérique. Il est tenu compte de la date et de la phase de la maladie auxquelles ces examens ont été pratiqués, de la relation éventuelle avec une poussée, des thérapeutiques corticoïdes ou immuno-suppressives éventuellement en cours. Le groupage H L A est répertorié à ce niveau.

Le dossier se ferme avec une cinquième partie résumant de façon globale le TRAITEMENT.

L'analyse statistique des résultats a fait appel à différents tests que nous citerons à l'occasion et dont la description détaillée peut être consultée dans les ouvrages de Brownlee (1965) et de Schwartz (1969).

CHAPITRE II.

L'ECHANTILLON DE MALADES SELECTIONNE.

CRITERES DE SELECTION DES DOSSIERS

Choix d'une Classification Diagnostique.

LES 349 DOSSIERS RETENUS

Répartition selon la classification
diagnostique.

RECU EVOLUTIF D'ENSEMBLE

Délai de la première observation.

CONFORMITE DE NOTRE SERIE AVEC CELLES DE LA LITTERATURE

Répartition selon le sexe

Répartition selon l'âge au début.

CRITERES DE SELECTION DES DOSSIERS .

Mis à part le groupe de 10 sujets suivis exclusivement en consultation externe, l'enquête s'est adressée aux 461 dossiers du service portant la mention diagnostique "Sclérose en plaques". Ces observations ont été recueillies de 1957 à 1966 dans le service de médecine générale à orientation neurologique du Professeur Devic à l'Hôpital de l'Antiquaille, puis de 1966 à juin 1976 dans le service de Neurologie des Professeurs Devic et Aimard à l'Hôpital Neurologique.

Etant donné le mode de classement déjà signalé, un certain nombre de dossiers sont sortis pour lesquels le diagnostic n'apparaissait pas comme suffisamment assuré au moment de l'enquête. Ceci nous conduit à préciser les critères de sélection des observations et la classification diagnostique adoptée.

Les classifications diagnostiques.
Revue de la littérature.

En pratique, il n'est pas toujours facile de faire la preuve de la dissémination "dans le temps et dans l'espace" caractéristique de cette affection démyélinisante du système nerveux central qu'est la Sclérose en plaques. Il n'existe encore aucun examen complémentaire spécifique et constamment perturbé dans la maladie et, en théorie, tant que l'on ne dispose pas de la

vérification anatomique, le diagnostic ne peut dépasser le niveau de la présomption. A dire vrai, celle-ci est plus ou moins grande et il est devenu classique, à la suite de Allison (1954) et de Mac Alpine (1961) de l'affecter d'un qualificatif en ce sens. Il existe ainsi de nombreuses qualifications selon le degré de probabilité diagnostique.

Celle de ALLISON se situe à part, car elle représente le point de vue d'un épidémiologiste, c'est-à-dire d'un auteur confronté à la nécessité de formuler un diagnostic immédiat et sans appel, à un moment donné dans une population donnée, en disposant de renseignements le plus souvent fragmentaires et exclusivement cliniques. Elle prend en considération les notions de dissémination dans le temps et dans l'espace, mais aussi le degré de déficit au moment de l'enquête. Elle distingue ainsi les formes certaines, vérifiées anatomiquement, les formes probables réparties en "probable" stricto sensu, "latent probable" et "early probable", et les formes possibles. Cette classification est largement utilisée par les épidémiologistes (Panélius, 1969; Leibowitz, 1973; ...) et a d'ailleurs été officiellement recommandée par la "Commission on Biometry and Genetics" de la "World Federation of Neurology" (Allison, 1960). Néanmoins, elle est inadaptée aux objectifs du clinicien qui a le loisir de suivre l'évolution du malade et éventuellement de corriger son estimation diagnostique. Par contre, il ne peut utiliser comme critère de classification le degré du déficit au moment de son observation, car celui-ci est sujet à fluctuation au cours de l'évolution, et pourrait faire osciller un même malade à

probabilité diagnostique égale, entre les catégories "latent probable" et "probable" suivant les moments où il est donné de l'observer.

Les classifications diagnostiques habituellement utilisées en clinique, qu'il s'agisse de celle de MAC ALPINE (1961), de celle de KURTZKE (Nagler 1966), ou de celle issue des conclusions de SCHUMACHER (1965), pour en rester aux plus classiques, ont en commun d'être de nature purement clinique et de s'appuyer seulement sur les notions de dissémination dans le temps et dans l'espace. Si la formulation varie, les différents paliers de probabilité diagnostique sont sensiblement identiques de l'une à l'autre. Schématiquement, les formes pour lesquelles le degré de certitude est

- . grand (F. "definite" de Mac Alpine et de Kurtzke) sont celles où la dissémination dans le temps et dans l'espace ne prête pas à discussion;
- . modéré (F. "probable" de Mac Alpine; "strong possible" de Kurtzke), celles où seule la dissémination dans l'espace est assurée;
- . faible (F. "possible" de Mac Alpine; "poor possible" de Kurtzke), celles où il n'y a pas de dissémination certaine, mais où la présentation clinique est évocatrice de la maladie; le bilan pratiqué permet d'écarter les autres éventualités diagnostiques, et l'évolution n'apporte pas d'argument en faveur d'une étiologie autre que la Sclérose en plaques. Ces trois derniers critères représentent d'ailleurs l'exigence minimum à satisfaire avant d'émettre un diagnostic de Sclérose en plaques.

De telles classifications ont le mérite d'être à la fois simples et suffisamment nuancées. Dans leur principe, elles sont plus satisfaisantes que les échelles numériques exprimées par exemple en une "probabilité diagnostique de x %" que certains tentent d'élaborer à la suite de Bergmann (1965) et qui risquent de rejoindre le domaine de la fausse précision. Elles ont aussi l'avantage de la rigueur dans les critères diagnostiques retenus et, par là, semblent préférables à celle de Poser (1965). Cet auteur montre que l'établissement d'un diagnostic correct de Sclérose en plaques fait toujours intervenir une part de subjectivité et qu'il est au contraire peu influencé par l'âge, la nationalité et la formation du médecin dès que celui-ci a une compétence reconnue en neurologie. Il en vient ainsi à ne faire appel qu'à l'expérience de l'examineur et à ne pas formuler de critère rigide de discrimination entre les formes certaines, probables ou possibles.

Surtout, ces classifications déjà anciennes ne se réfèrent qu'à des paramètres cliniques. Si le diagnostic de la Sclérose en plaques attend toujours son "test-clef", dès maintenant il bénéficie des progrès techniques qui permettent de suspecter la dissémination du processus lésionnel dans le névraxe ou d'observer des perturbations typiques, voire spécifiques de la maladie. C'est l'intérêt de la découverte d'une dyschromatopsie acquise, d'une périphlébite rétinienne, d'un syndrome vestibulaire central par le Barany et

l'électronystagmogramme, d'anomalies des Potentiels Evoqués visuels, auditifs ou somesthésiques, d'images évocatrices de "plaques" sur le Radio-Scanner. C'est aussi la valeur de la mise en évidence de modifications, protéiques en particulier, du liquide céphalo rachidien. Ne pas tenir compte de ces arguments serait se priver d'une aide précieuse au diagnostic et il est désormais indispensable de suivre dans ce domaine l'orientation proposée par Broman et Gilland en 1965 et l'exemple donné par Behrend (1963). La classification proposée par ce dernier doit néanmoins être discutée, car une valeur diagnostique propre est assignée à la topographie cliniquement présumée des lésions et 112 éventualités différentes sont distinguées avant de permettre un regroupement dans l'un des trois cadres classiques de "certain", "probable" ou "possible".

La classification diagnostique adoptée.

Dans le cadre de ce travail, nous avons donc adopté les 3 degrés de la classification de Mac Alpine. Les différents critères cliniques de cet auteur ont été observés (Tableau II 1). Les situations autorisant à admettre la "dissémination dans l'espace" ont été élargies aux cas suivants :

- Névrite optique rétro-bulbaire aiguë récidivante et alternante (Hiérons, 1959).
- Découverte d'une dyschromatopsie dans un tableau ne comportant pas d'antécédent connu de névrite optique rétro-bulbaire clinique (Zeller, 1967).

— Découverte de périphlébites rétiniennes. En effet, il est désormais admis que cet aspect d'engainement des veines rétiniennes, quoique rarement observé, est pratiquement spécifique de la Sclérose en plaques (Rucker, 1944; Härr, 1963; Möller, 1963). Elles seraient l'équivalent au niveau de la rétine des plaques du névraxe.

Par contre, une telle dissémination n'a pas été retenue devant :

- la constatation isolée d'une décoloration du segment temporal de la papille, signe que beaucoup s'accordent à considérer comme trop "subjectif",
- ou la mise en évidence d'un syndrome vestibulaire central par le Barany et l'Electronystagmogramme en l'absence de signes vestibulaires cliniques, ces techniques paraissant d'une trop grande sensibilité. Quant aux Potentiels Evoqués et au Radio-Scanner, ils sont d'introduction trop récente et leur contribution à la preuve de la dissémination lésionnelle n'a pu être utilisée.

Un troisième critère a été introduit, basé sur la BIOLOGIE. Dans l'état actuel des connaissances, il ne comporte que la mise en évidence de perturbations du liquide céphalo rachidien. Pour le considérer comme rempli, nous avons exigé au minimum :

- soit une pléiocytose modérée d'éléments mononucléés, accompagnée d'un rapport gammaglobulines sur protéines totales $\frac{Y_B}{P_T}$ augmenté au-delà de 10%;

- soit une élévation du rapport $\frac{yG}{PT}$ au-delà de 14,5%;
- soit un tracé oligoclonal à l'électrophorèse du liquide céphalo rachidien.

Chaque fois que ce critère biologique a été satisfait, nous avons classé les formes possibles selon Mac Alpine dans la catégorie des formes probables, et les formes probables, toujours selon Mac Alpine, dans celle des formes certaines (Tableau

Dans le cadre des formes POSSIBLES, nous avons pris en considération l'âge du malade, la notion éventuelle de Sclérose en plaques familiale et celle d'aggravation transitoire du déficit neurologique lors d'un épisode fébrile. Ce qualificatif de "possible" pêche en réalité par défaut. Même pour de telles formes, le risque d'erreur diagnostique est minime, ce qui justifie de les incorporer à notre étude. Dans ce domaine, nous n'avons d'ailleurs fait que suivre l'exemple donné par Mac Alpine.

Enfin, nous avons tenu à conserver au concept de "NEUROMYELITE OPTIQUE AIGUE", ou maladie de Devic, son sens originel, c'est-à-dire à réserver ce terme aux tableaux aigus ou subaigus marqués par l'atteinte successive des deux nerfs optiques et de la moëlle, dans un intervalle de temps ne dépassant pas quelques semaines (Gault, 1894). Il n'a pas été employé devant les autres présentations optico-spinales de la maladie.

TABEAU II.1.

CLASSIFICATION DIAGNOSTIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES
SELON MAC ALPINE (1961).

1. Forme "CERTAINE".

— Un épisode de névrite optique rétrobulbaire aiguë, de paresthésies, de faiblesse motrice, de diplopie, d'ataxie locomotrice ou de tout autre symptôme connu pour survenir dans la maladie. Evolution de cet épisode vers l'amélioration, voire la guérison. Apparition ultérieure de une ou plusieurs poussées. Par ailleurs, lorsque le malade est vu la première fois ou ultérieurement, constatation à l'examen de signes pyramidaux ou autres, affirmant l'existence de lésions multiples du système nerveux central. Dans les formes modérées, ces signes peuvent rester à minima des années durant.

— La survenue progressive d'une paraplégie compliquée ultérieurement de poussées et de signes traduisant l'atteinte du tronc cérébral, du cerveau ou d'un nerf optique.

2. Forme "PROBABLE".

— Au moment de la poussée inaugurale, évidence clinique de lésions multiples, hautement évocatrices d'une Sclérose en plaques débutante. Evolution régressive. Pendant une longue période d'observation ultérieure, absence relative ou totale d'apparition de nouveaux symptômes fonctionnels, mais tendance à la variabilité ou apparition occasionnelle de signes d'examen comme un Babinski, un nystagmus, un tremblement ou une décoloration du segment temporal de la papille.

— Un ou plusieurs épisodes de N O R B(1), accompagnés ou suivis de stigmates pyramidaux habituellement minimes. Pas de poussée ultérieure.

3. Forme "POSSIBLE".

— Une histoire identique à celle du paragraphe précédent, mais comportant des faits inhabituels, ou une trop grande pauvreté séméiologique, ou un défaut d'information précise sur l'évolution.

— Une paraplégie spasmodique progressive, survenant habituellement chez l'adulte d'âge jeune ou moyen, sans évidence de poussée ou de rémission, ni d'extension lésionnelle au-delà de la moëlle. Les investigations appropriées, en particulier la myélographie, doivent avoir éliminé les autres causes de paraplégie spasmodique (myélopathie cervicale, compression médullaire, sclérose latérale amyotrophique, ...). En cas de doute, considération est prise de :

- . l'âge du malade,
- . de la notion de Sclérose en plaques dans la famille,
- . des modifications du liquide céphalo rachidien

(1) Névrite Optique Rétro Bulbaire.

TABLEAU II.2.

CRITERES UTILISES POUR L'ECHELLE DE PROBABILITE DIAGNOSTIQUE :

Données cliniques	Données paracliniques
C1 = critère de la DISSEMINATION DANS LE TEMPS	
C2 = critère de la DISSEMINATION DANS L'ESPACE	<..... Dyschromatopsie sans N O R B clinique <..... Périphlébite rétinienne
	C3 = critère de la BIOLOGIE modification du liquide céphalo rachidien. Au minimum : . soit pléiocytose modérée + $\frac{yG}{PT} > 10\%$. soit $\frac{yG}{PT} \geq 14,5\%$. soit oligoclonal

CLASSIFICATION DIAGNOSTIQUE :

Classification clinique de MAC ALPINE :	
CERTAIN =	C1 + C2
PROBABLE =	C2 sans C1
POSSIBLE =	C2 absent.
Classification utilisée :	
C2 peut être retenu à partir de données paracliniques	
CERTAIN =	soit C1 + C2 (et éventuellement C3) soit C2 + C3
PROBABLE =	soit C2 seul soit C3 seul
POSSIBLE =	C2 et C3 absents.

LES 349 DOSSIERS

RETENUS .

Les 471 dossiers ont donc été passés au crible de ces critères. Dans un premier temps, ils ont été dépouillés et sélectionnés de façon conjointe par deux examinateurs (Monsieur Aimard et nous-même). Dans un deuxième temps, ils ont été entièrement revus afin de parfaire l'information recueillie sur la fiche destinée au Service Informatique, et de tenir compte de l'éventuel courrier reçu. Finalement, 122 dossiers ont été rejetés pour les raisons qui apparaissent au tableau II,3. On trouvera la liste et le numéro d'archives des dossiers retenus dans le tableau II,4.

Les 349 observations se distribuent selon notre classification diagnostique en :

- 173 formes CERTAINES, soit 50%
- 105 formes PROBABLES, soit 30%
- 71 formes POSSIBLES, soit 20%.

Il ne s'est trouvé aucun cas répondant aux critères de la NEUROPTICOMYELITE AIGUE, qui nous apparaît comme un syndrome différent.

Au moment de la clôture de l'enquête, c'est-à-dire en juin 1976, ces 349 malades se répartissent, selon ce qu'il sera désormais convenu d'appeler "l'état du malade", en :

- 18 décédés,
- 191 "vivants", terme par lequel sont désignés les malades toujours en contact avec le service,
- 140 "non revus", pour lesquels aucun renseignement complémentaire n'est disponible depuis plus d'un an.

RECU EVOLUTIF ET DELAI DE LA PREMIERE OBSERVATION.

Ces dossiers ayant été sélectionnés de façon aussi rigoureuse que possible quant à la vraisemblance diagnostique et en veillant à déformer le moins possible l'éventail de l'échantillonnage, restait à savoir si l'on disposait d'un recul évolutif suffisant. Pour l'ensemble des malades, à la clôture de l'enquête, la durée d'évolution de la Sclérose en plaques s'établit en moyenne à 9,0 ans, et se répartit ainsi :

Recul évolutif	Malades		
	Nombre	%	
< 5 ans	125	36	} ≈ 50%
5 - 10 ans	101	29	
10 - 15 ans	62	18	
15 - 20 ans	34	10	
> 20 ans	27	8	
	349	101	

Elle n'est influencée de façon sensible ni par le sexe, ni par l'âge au début de la maladie, ni par l'état du malade à la clôture de l'enquête. Par contre, ce qui était prévisible, elle évolue parallèlement au degré de certitude diagnostique.

Le délai de la première observation, c'est-à-dire la période séparant le début apparent de la maladie de la première observation du malade dans le service est en moyenne inférieure à 5 ans (4,67 ans $\pm$ 6,4).

Délai de la première observation	Malades Nombre	%	
< 5 ans	241	70	
5 - 10 ans	51	15	
> 10 ans	57	15	
	349	100	

CONFORMITE DE NOTRE SERIE
AVEC CELLES DE LA LITTERATURE.

Autre précaution, nous avons tenu à vérifier que notre lot de malades était conforme aux grandes séries de la littérature moderne.

Répartition selon le sexe.

La prédilection avec laquelle la maladie frappe classiquement le sexe féminin est retrouvée, puisque nos 349 malades correspondent à

140 hommes, soit 40%
209 femmes, soit 60% ($\chi^2 = 13,64$; $p < 0,01$),

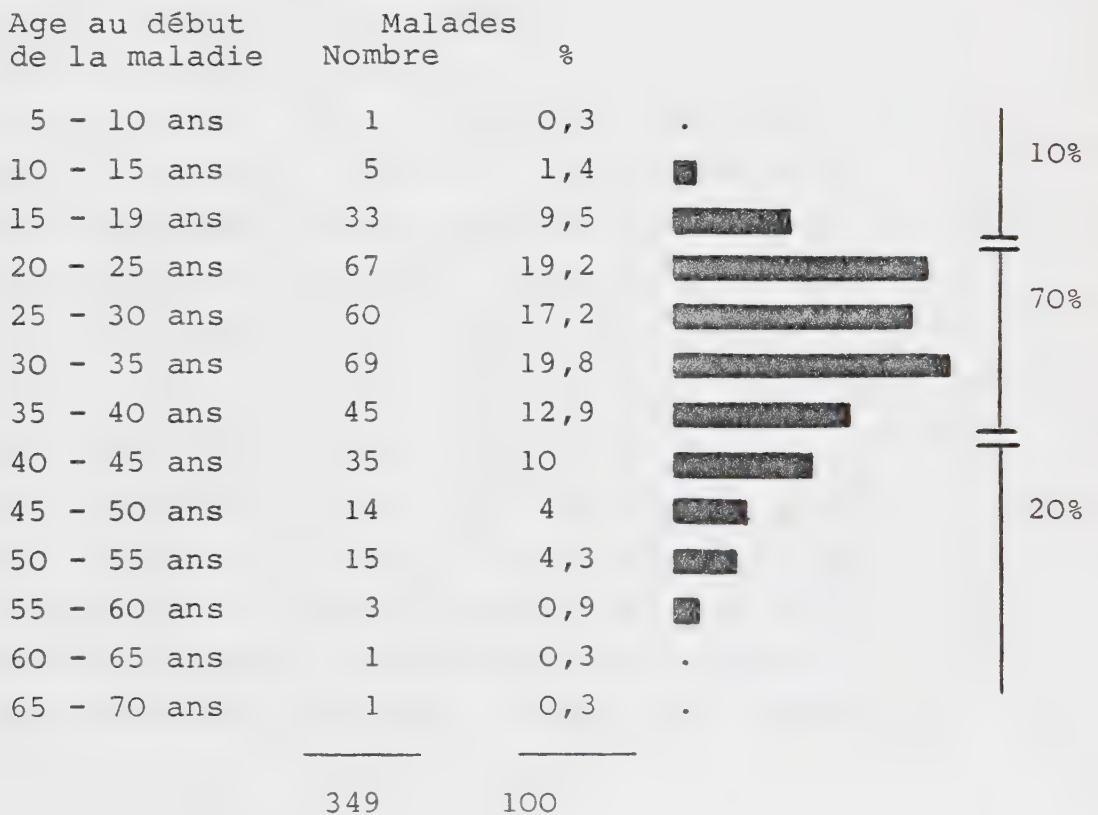
différence qui ne peut s'expliquer par le déséquilibre du sex ratio dans la population générale et qui a d'autant plus de valeur que le sexe n'est en rien un élément de discrimination dans le recrutement du service.

Les valeurs observées par Müller (1949) sur 810 malades sont respectivement de 44 et 56%; par Mac Alpine (1961), sur 241 malades, de 38 et 62%; par Bonduelle (1962), sur 145 malades, de 39 et 61%.

Seul Leibowitz (1973), dans son étude portant sur les 282 Scléroses en plaques israéliennes, trouve une prépondérance féminine moindre (51,5%).

Répartition selon l'âge de début.

L'AGE AU DEBUT apparent de la maladie se situe en moyenne à 31,31 années ($\pm 10,06$). A titre de comparaison, Leibowitz cite un chiffre de 32,6 ans. L'étude de la répartition des malades en fonction de ce critère montre : la rareté de la Sclérose en plaques avant 10 ans (1 cas), une incidence rapidement croissante entre 10 et 20 ans, puis un plateau entre 20 et 40 ans, enfin une lente décroissance au-delà.



En résumé, la maladie se déclare dans 10% des cas avant 20 ans, dans 70% des cas entre 20 et 40 ans, dans 20% des cas au-delà de 40 ans.

Ce type de répartition est exactement superposable à celui observé par Mac Alpine et Bonduelle. Les résultats de Leibowitz sont du même ordre, à ceci près que la courbe est plus étalée (15% de début avant 20 ans, et 30% après 40 ans). Ceux de Müller sont inversés (20% avant 20 ans, et 10% après 40 ans), l'une des raisons en étant vraisemblablement qu'il y a 3 décennies, les auteurs rattachaient moins volontiers les paraplégies spasmodiques tardives à la Sclérose en plaques, car ils ne disposaient pas des moyens paracliniques actuels du diagnostic.

Si l'on tente de confronter l'âge au début de la maladie aux autres paramètres déjà décrits (classification diagnostique, "état du malade", recul évolutif, sexe), le seul facteur ayant un poids décisif est représenté par le sexe. La maladie se déclare en moyenne plus tôt chez l'homme (29,4 ans $\pm$ 8,8) que chez la femme (32,6 ans $\pm$ 10,6) et cette différence est statistiquement significative ($p < 0,01$). La courbe traduisant la distribution des malades en fonction de l'âge de début a la même allure dans les deux sexes, semblable à celle observée sur la totalité des malades. Elle est simplement décalée dans son ensemble de 3 ans, entre les hommes et les femmes et ce fait explique à lui seul l'incidence significativement supérieure de la maladie chez la femme après 40 ans ($\chi^2 = 7,04$; $p < 0,01$).

Age au début de la maladie	140 hommes %		209 femmes %
< 20 ans	10,7		11,5
20 - 40 ans	76,4		64,1
> 40 ans	12,8		24,4

Une telle constatation va plutôt à l'encontre des données de la littérature, qui sont habituellement en faveur d'un début plus précoce dans le sexe féminin (Müller, Mac Alpine, Leibowitz), encore que bien souvent la différence soit négligeable et qu'il y ait des exceptions à cette règle. (Ipsen 1950)

L'identité dans les deux sexes du type de la distribution des malades en fonction de l'âge au début est par contre un élément plus fondamental et classique.

Il semble ainsi que les garanties dont il faille s'entourer pour qu'un tel travail puisse approcher de l'exactitude soient réunies. Les dossiers sélectionnés sont, selon toute vraisemblance, d'authentiques Scléroses en plaques. Le recul évolutif dont on dispose sur l'ensemble des malades est en moyenne de 9 ans et autorise une étude sur l'évolution de la maladie. Le délai de la première observation est suffisamment court pour laisser à penser que l'information a pu être recueillie régulièrement et à peu de distance des événements survenus au cours de l'évolution.

Enfin, si l'on se base sur des critères de distribution des malades en fonction du sexe ou de leur âge au début, notre échantillon semble conforme à ceux déjà présentés dans la littérature.

Notre propos ne sera pas de reprendre la séméiologie détaillée et exhaustive, ni l'évolution d'une maladie, décrites par tant d'illustres devanciers. Nous voulons simplement présenter quelques-unes des conclusions que permet de tirer le traitement informatique par ordinateur de 349 dossiers de Scléroses en plaques, insister sur des faits qui paraissent originaux et dignes d'intérêt et, à l'occasion, attirer l'attention sur quelques notions dites bien établies qui peuvent être sujettes à révision.

TABEAU II.3 : SELECTION DES DOSSIERS.

Dossiers hospitaliers consultés portant la mention diagnostique "SCLEROSE EN PLAQUES" recueillis de 1957 à juin 1976		461
---	--	-----

Dossiers rejetés

- inutilisables; renseignements insuffisants	10	
- dossiers non retrouvés	23	
- erreur de classement; hypothèse diagnostique initiale infirmée par l'évolution	22	122
- diagnostic de Sclérose en plaques trop incertain au moment de l'enquête	67	

Dossiers sélectionnés		339
-----------------------	--	-----

+ 10 dossiers de consultations		10
--------------------------------	--	----

349

TABLEAU II.4.

LISTE DES DOSSIERS RETENUS ET
NUMERO D'ARCHIVES CORRESPONDANT.

	N° dossiers	N° dossiers	N° dossiers
Dossiers de	03804	05638	08289
consultation : <u>10</u>	03868	05642	08298
Nom	03877	05809	08299
ROC	03910	05916	08446
RAV	03922	05999	08484
PRA	03994	06009	08594
RAU	04076	06043	08595
BAR	04136	06191	08647
HOR	04185	06200	08751
DEM	04191	06227	08779
GAR	04315	06328	08797
LAE	04373	06408	08839
PLE	04442	06492	08865
	04518	06568	08928
	04531	06571	09017
	04593	06638	09033
	04660	06668	09149
	04670	06669	09155
Malades	04682	06709	09160
hospitalisés : <u>339</u>	04707	06711	09175
	04758	06795	09186
N° dossiers	04777	06838	09294
00341	04806	06859	09326
00568	04807	06911	09410
00699	04825	06990	09478
00757	04854	07003	09486
00810	04858	07117	09498
00857	04926	07242	09524
00956	04958	07275	09947
01193	04978	07327	09949
01377	04995	07391	09951
01559	05082	07395	09990
01710	05126	07447	10001
01817	05206	07527	10039
02181	05214	07535	10064
02612	05224	07637	10073
02770	05318	07686	10076
03140	05392	07779	10080
03212	05443	07831	10085
03310	05459	07875	10087
03383	05520	07967	10119
03399	05524	08081	10135
03499	05545	08115	10160
03677	05589	08138	10176
03733	05599	08220	10240
		08282	

N° dossiers	N° dossiers	N° dossiers	N° dossiers
10282	12077	13610	15330
10286	12090	13614	15370
10293	12119	13663	15389
10309	12172	13678	15415
10355	12192	13695	15437
10357	12221	13734	15448
10362	12223	13808	15469
10419	12235	13822	15502
10466	12240	13831	15533
10507	12252	13852	15546
10542	12385	13859	15559
10543	12395	13876	15566
10557	12459	13910	15609
10575	12537	13929	15637
10762	12590	14090	15665
10865	12766	14111	15695
10880	12784	14135	15747
10953	12805	14140	15778
10979	12850	14188	15789
11020	12853	14211	15816
11022	12888	14248	15900
11077	12894	14252	15908
11081	12919	14315	15930
11239	12923	14377	15984
11264	12927	14415	16094
11306	12928	14424	16353
11308	12944	14440	16586
11320	12992	14472	16588
11353	13005	14512	16601
11355	13062	14524	16605
11359	13078	14620	16624
11393	13104	14626	16746
11421	13106	14681	16840
11464	13113	14690	17040
11476	13126	14794	17289
11477	13128	14812	17298
11488	13130	14838	17319
11780	13132	14854	
11785	13204	14908	
11822	13212	14921	
11878	13249	15060	
11905	13273	15062	
11931	13280	15127	
11942	13294	15219	
12006	13313	15248	
12008	13353	15260	
12018	13541		
	13606		

CHAPITRE III.

CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES.

FREQUENCE APPARENTE DE LA MALADIE.

FACTEURS LIES A L'ENVIRONNEMENT

Origine géographique et ethnique
Caractère citadin ou rural du domicile
Influence saisonnière
Profession et niveau social.

LES ANTECEDENTS

L'hérédité
Les antécédents infectieux
Divers.

LES FACTEURS DECLENCHANTS ET LES EVENEMENTS INTERCURRENTS.

LA FREQUENCE APPARENTE DE LA MALADIE .

Il est bien certain que la place occupée par la Sclérose en plaques sur l'ensemble des nouveaux malades observés chaque année dans le service n'est qu'un reflet lointain de son incidence ⁽¹⁾ réelle dans la population. Il est néanmoins intéressant de la confronter à celle des autres maladies soumises au même recrutement. Les premières années, elle se situait aux alentours de 1%. Depuis que le service a une activité spécifiquement neurologique, elle s'est stabilisée à 3%. Parallèlement, le nombre des individus nouvellement frappés par la maladie et qui seront ultérieurement suivis dans le service est relativement fixe (20 par an), depuis 10 ans. A titre de comparaison, de janvier 1971 à décembre 1976, sur 100 nouveaux malades du service, 12 d'entre eux présentaient un accident vasculaire cérébral, 6 une tumeur cérébrale, 4 une maladie de Parkinson, 3 une Sclérose en plaques et 1 une Sclérose latérale amyotrophique.

Il importe ici de souligner qu'il existe à Lyon 3 services de Neurologie distincts et d'activité comparable. Affecter nos données d'un coefficient multiplicateur de 3 conduit à une meilleure approximation de l'incidence de la maladie dans la région, qui se situerait ainsi à 60 cas par an.

(1) Le terme d'incidence est pris dans son acception épidémiologique : nombre de nouveaux cas annuels pour 100.000 habitants.

FACTEURS EN RELATION AVEC L'ENVIRONNEMENT.

L'objet de cette thèse n'est pas de développer par le menu l'épidémiologie de la Sclérose en plaques. Néanmoins, les données livrées par l'Informatique méritent considération.

Données géographiques et ethniques.

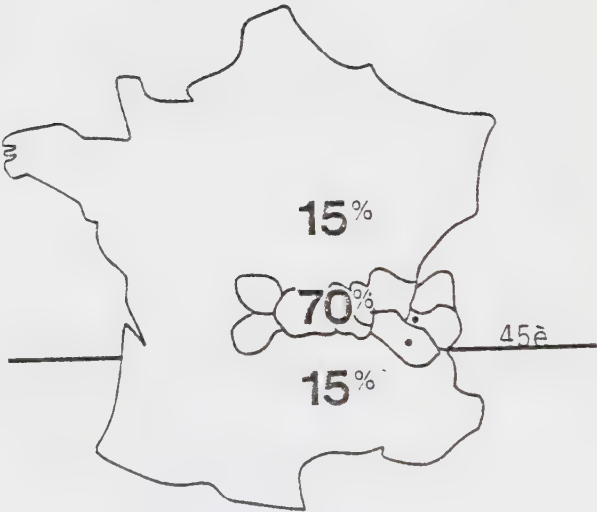
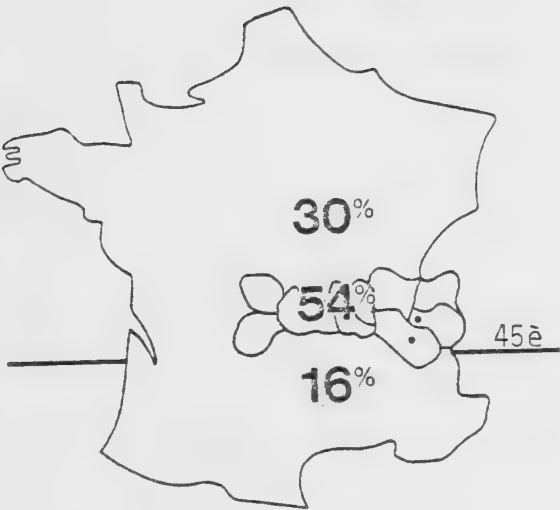
Le LIEU DE NAISSANCE est connu pour 268 malades. Parmi eux, 34 sont nés à l'étranger; 28 sont des Européens de pays limitrophes ou des Français nés hors de la métropole; les 6 autres sont des Nord-Africains ⁽¹⁾, ce qui, joint aux constatations de Ben Hamida (1977) en Tunisie, ne doit plus faire regarder la Sclérose en plaques comme exceptionnelle dans cette ethnie. Pour les 234 malades restants, le département d'origine est connu et s'inscrit dans la région Rhône-Alpes, ce qui n'a rien de surprenant. Si l'on regroupe les départements correspondant à l'aire de recrutement du service et situés à la même latitude que le Rhône, c'est-à-dire la Loire, l'Ain, l'Isère, la Savoie et la Haute-Savoie, 54% des individus sont nés dans cette "bande centrale", dont on remarquera qu'elle est limitée au sud par le 45ème parallèle; 30% des sujets restants sont nés au nord et 16% au sud de cette zone.

(1) 3 sont nés en France; les 3 autres ont immigré à l'âge adulte.

TABLEAU III -1- : Répartition des malades selon leur lieu de naissance et leur domicile avant la maladie

Lieu de naissance

Domicile à l'entrée dans la maladie



Le DOMICILE A L'ENTREE dans la maladie est connu pour tous les malades sauf 16. Il est situé dans la "bande centrale" dans 70% des cas, au nord et au sud dans 15% des cas. Des proportions très voisines sont constatées (69,5%, 17% et 13,5% respectivement) lorsque l'étude est limitée aux seuls sujets dont le département de naissance est connu.

Si ces chiffres ne sont pas la simple traduction de particularités démographiques locales ⁽¹⁾, ils appellent trois commentaires :

- Les sujets qui ont développé une Sclérose en plaques dans notre région sont plus souvent d'origine septentrionale que méridionale. Globalement, on observe un phénomène de migration dont le "flux net", du nord au sud, avoisine 15%. Il est admis ⁽²⁾ que, pour un individu, le risque d'être frappé par la Sclérose en plaques est proportionnel à la prévalence ⁽³⁾ de celle-ci dans la région où il a passé les premières années de sa vie. Cela suffit-il à confirmer pour notre pays l'existence du gradient de prévalence décroissant dans le sens nord-sud largement démontré à l'échelon planétaire ⁽²⁾, et retrouvé en Europe continentale par Behrend (1963, 1966, 1969) ?

(1) Les données de l' INSEE portant sur les 3 derniers recensements ne permettent pas de comparer le domicile d'un individu à son lieu de naissance.

(2) cf. Revue Générale de Kurland, 1970; Acheson, 1972; Leibowitz et Alter, 1973.

(3) Le terme de prévalence est pris dans son sens épidémiologique : ensemble de cas observés à un moment donné dans une population donnée, rapporté à 100.000 habitants.

TABLEAU III.2. :

REPARTITION DES MALADES SELON LE DEPARTEMENT DU DOMICILE.

N = Nombre de S E P . P = Population du département en 1968 (INSEE) $\frac{N}{P}$ /100.000 habitants

Zone Nord : les 3 départements limitrophes septentrionaux

Allier	2	389.000	0,5
Saône et Loire	30	549.900	5,4
Jura	6	230.900	2,6
Total	38	1.169.800	3,3
Sans l'Allier (où le recrutement est moindre)	36	780.000	4,6

Zone Centre :

Loire	32	722.400	4,4
Rhône	135	1.326.400	10,2
Ain	21	339.300	6,2
Isère	29	767.700	3,8
Savoie	3	288.900	1,0
Hte Savoie	15	378.600	4,0
Total	235	3.823.300	6,1
Sans le Rhône (où le recrutement est naturellement prépondérant)	100	2.496.900	4,0

Zone Sud : les 4 départements limitrophes méridionaux + Vaucluse

Hte Loire	9	210.700	4,3
Ardèche	7	256.900	2,7
Drôme	20	342.900	5,8
Htes Alpes	1	92.100	1,1
Vaucluse	9	333.900	2,7
Total	46	1.236.500	3,7
Sans le Vaucluse (département plus méridional)	37	902.600	4,1

— Le deuxième point tend à s'inscrire en contradiction du premier ou à traduire une baisse de la prévalence par paliers, l'un étant au nord de Lyon. A l'échelon de la vallée du Rhône, la répartition du domicile des malades ne montre pas la chute de prévalence vers le sud suspectée par Behrend (déjà cité) et Trouillas (1971) sur 22 cas répartis en 4 villes différentes couvrant une distance de 200 kilomètres. Cette remarque, envisagée sur les chiffres bruts présentés plus haut, se confirme si, pour chaque département, le nombre de cas de Sclérose en plaques suivis dans le service est rapporté à l'ensemble de la population. La réunion des départements en deux bandeshorizontales de part et d'autre de la "zone centrale" est aussi instructive. Mais deux éléments peuvent intervenir :

- . le recrutement du service est-il plus important au sud qu'au nord de Lyon ?
- . la chute de prévalence se fait-elle plus au sud, à proximité de Marseille, ou de Montpellier ?
(cf. Tableau III.2).

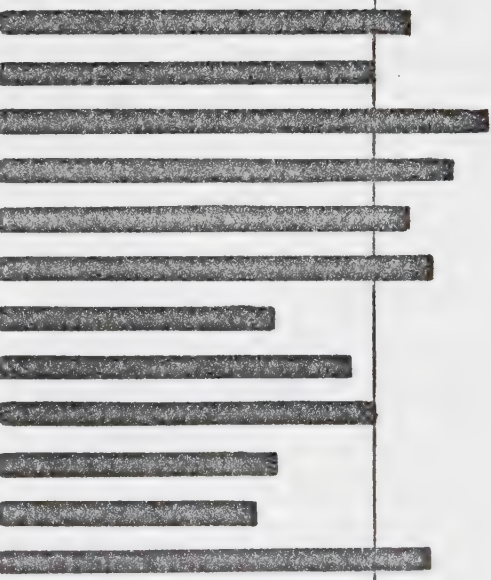
— Enfin, d'après nos données, il n'existe pas de gradient est-ouest de prévalence notable, mais tout au plus une représentation prépondérante de la vallée du Rhône et de la Saône au détriment des régions montagneuses avoisinantes.

Influence des saisons.

Une influence des saisons sur le cours évolutif de la maladie a été discutée en Europe occidentale par Ebbing (1955) ⁽¹⁾ et confirmée par Wütrich et Rieder (1970) ⁽¹⁾.

(1) Cités par Leibowitz et Alter (1973).

Nous avons rassemblé les dates de toutes les poussées survenues lors de la période rémittente lorsqu'elles étaient connues au mois près. Tel était le cas de 573 d'entre elles sur 781. Nos constatations rejoignent celles de ces auteurs en ce sens que les poussées semblent survenir plus volontiers pendant la première moitié de l'année, même si la différence est minime. Si l'on distingue les poussées en fonction de leur ordre de survenue au cours de la maladie, le phénomène est plus net pour les premières poussées et tend à s'atténuer au fur et à mesure des poussées ultérieures.

MOIS	NOMBRE DE POUSSEES	MOYENNE MENSUELLE THEORIQUE
Janv.	52	
Fév.	48	
Mars	62	
Avr.	57	
Mai	53	
Juin	54	
Juil.	34	
Août	44	
Sept.	48	
Oct.	34	
Nov.	32	
Déc.	55	
	573	47,75

Habitat.

A la suite des travaux de Beebe et coll. (1967), il est admis que la Sclérose en plaques a une certaine prédilection pour les populations citadines. Le caractère urbain ou rural du lieu de naissance et du domicile avant la maladie a donc été étudié. Ont été définies comme :

- "grande ville", les agglomérations de plus de 50.000 habitants;
- "petite ville", celles de 10.000 à 50.000 habitants;
- "campagne", celles de moins de 10.000 habitants et les zones rurales.

Pour l'ensemble des individus, la répartition est la même, qu'il s'agisse du lieu de naissance ou de domicile : 40% dans les grandes villes, 20% dans les petites villes et 40% à la campagne. Pour les malades de la seule région Rhône-Alpes ⁽¹⁾, la répartition des lieux de résidence est de 51%, 14% et 35%, ce qui est remarquablement conforme à la population générale :

REGION RHONE-ALPES				
Population générale			S E P : 262 sujets domiciliés ⁽³⁾ dans la région	
1968 ⁽²⁾				
	Nombre	%	Nombre	%
"campagne"	1.572.129	35,5	85	35
"petite ville"	596.841	13,5	34	14
"grande ville"	2.254.085	51	125	51
	4.423.055	100	244	100

(1) Région Rhône-Alpes : Ain, Ardèche, Drôme, Isère, Loire, Rhône, Savoie, Haute-Savoie.

(2) Données communiquées par l'INSEE d'après le recensement de 1968. Les pourcentages correspondant à 1975 sont identiques à moins de 1% près.

(3) L'information concernant l'importance de leur lieu de résidence est connue pour 244 d'entre eux.

Profession et niveau social.

La vulnérabilité des classes sociales supérieures et des professions du secteur tertiaire à l'égard de la Sclérose en plaques est considérée comme un fait bien établi, depuis les travaux de Miller et coll. (1960), confirmés par ceux de Beebe et coll. (1967) et de Russell (1971), même s'il existe des observations contradictoires (Antonovsky et coll., 1965; Alter, 1968). Nous présentons ici la répartition des 262 sujets domiciliés dans la région Rhône-Alpes selon leur profession avant la maladie. Elle est superposable à celle observée sur l'ensemble des malades. Comparée à celle de la population générale, elle montre chez les hommes une nette sous représentation des agriculteurs au profit des professions intellectuelles ou de responsabilité, alors que le milieu de vie citadin ou rural n'exerce pas d'influence. Les valeurs relevées chez les femmes sont sujettes à caution car il est vraisemblable que les épouses d'agriculteur ont été répertoriées comme "sans profession" dans les observations.

TABEAU III.3. PROFESSION AVANT LA MALADIE

Malades domiciliés dans la région Rhône-Alpes :
103 hommes dont 94 actifs; 159 femmes dont 73 actives.

	94 hommes %	73 femmes %
Agriculteurs	3	0
Ouvriers	49	23
Personnel de service (manuels)	3	12
Employés de bureau ou de commerce	7	37
Artisans, Commerçants	18	14
Cadres (chefs d'entreprise, ingénieurs, techniciens)	11	3
Professions libérales	3	0
Enseignants (instituteurs y compris)	3	8
	35	25
Ecclésiastiques	0	3
Artistes	0	0
Police, Gendarmerie, Armée, Pompiers	2	0

Sont considérés comme "inactifs" : enfants, étudiants,
service militaire, activités ménagères, retraités.

Population active de la région Rhône-Alpes.

(Recensement de 1968, INSEE).

	1.217.802 Hommes actifs %	643.421 Femmes actives %
	13	11
	51	28
	1	10
	8	25
Patrons de l'industrie et du commerce (industriels, artisans, commerçants)	10	11
Cadres moyens (instituteurs, professions intellectuelles diverses, techniciens, cadres administratifs moyens..)	5	11
Professions libérales et cadres supérieurs	<u>9</u> 24	<u>2</u> 24
	2	2

LE PROBLEME DES ANTECEDENTS .

Peu de domaines auront été aussi controversés que celui des antécédents dans la Sclérose en plaques. Ce n'est pas la part du FACTEUR HEREDITAIRE qui est en cause : La proportion de Sclérose en plaques familiale est de l'ordre de quelques pour cent dans les différentes séries publiées, et la nôtre avec ses 12 cas (= 3,4%) correspondant à 9 familles différentes et à un total de 22 malades, s'accorde avec la littérature. Ce n'est pas non plus la place de la Sclérose en plaques conjugale qui est débattue : elle est connue comme rare et nous en observons un seul cas. C'est bien plus la valeur des antécédents INFECTIEUX qui est discutée. Il ne reste guère de partisans d'un rôle pathogène direct d'un agent infectieux, à mesure que les preuves s'accumulent de l'intervention d'un mécanisme immunitaire. Néanmoins, la question demeure du facteur à l'origine de cette vraisemblable auto-agression immunitaire. Y a-t-il antigénicité croisée entre la myéline du système nerveux central et un agent habituellement responsable d'infections banales en apparence ? Y a-t-il dérèglement nucléique sous l'effet d'un virus, par exemple celui de la rougeole ? De multiples mécanismes peuvent être imaginés. Dans tous les cas, les arguments en leur faveur seront renforcés si l'on peut retrouver des stigmates de conflits immunologiques dans l'enfance, la notion de foyers infectieux chroniques, celle d'un comportement immunitaire anormal (réactions allergiques) ou encore l'association à une maladie auto-immune.

Pour 272 sujets de notre série (Groupe 1), les antécédents ont été obtenus par l'interrogatoire "standard". Dans 33 dossiers seulement, on trouve un ou plusieurs éléments de la série allergique, de la série infectieuse ou de la maladie post-streptococcique. Les 77 malades restants (Groupe 2) ont été l'objet d'une enquête immunologique systématique, dont les résultats sont suspects de pécher non plus par défaut, mais par excès ... et une étude du même type a été réalisée auprès des 80 malades des deux sexes, de 20 à 45 ans, hospitalisés dans le service pour troubles névrotiques (Groupe 3). Les résultats sont comparables, sauf pour le rhumatisme articulaire aigu, dont aucun cas n'a été observé parmi le groupe contrôle.

	SCLEROSE EN PLAQUES		LOT TEMOIN
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
NOMBRE DE MALADES	272	77	80
NOTION D'"ALLERGIE"	1	1	
All. alimentaire	2	3	
All. médicamenteuse	2	1	
Rhume des foins	0	4	} 8
Asthme	5	5	
Eczéma	3	3	8
Urticaire	2	3	5
Oedème de Quincke	1	1	
ANGINES FREQUENTES	18	14	20
Amygdalectomie	7	8	10
Scarlatine	1	2	
RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU	9	2	0
Glomérulonéphrite aiguë	1	1	3
Chorée de Sydenham	0	0	
MIGRAINES VRAIES	4	6	10

Dans ce domaine, plusieurs auteurs ont comparé de façon rigoureuse des malades porteurs de Sclérose en plaques à des sujets témoins. D'après Antonovsky et coll. (1965), les antécédents allergiques seraient légèrement plus nombreux. D'après Alter et Speer (1968), la seule différence significative résiderait dans les antécédents rhino-pharyngés, moins fréquents chez les malades. Le rhumatisme articulaire aigu est également réparti. D'après Currier et coll. (1974), une différence ne se dégage — encore est-elle douteuse — qu'en regroupant l'ensemble des items à valeur traumatique et infectieuse dans l'enfance; ceux-ci apparaissent alors plus fréquents. Si ce contexte infectieux dans la Sclérose en plaques ne semble guère probant, plus intéressante est la perspective ouverte par Alter et Cendrowski (1976). La rougeole surviendrait en moyenne plus tardivement chez les malades, comme s'il y avait une réaction de l'hôte à l'agression virale différente selon l'âge auquel elle s'est produite.

La recherche d'un contexte d'auto-immunisation est, elle aussi, assez décevante. Aucun des 349 sujets n'a présenté de collagénose. L'un d'entre eux a développé un lymphome à petites cellules ⁽¹⁾ dix-sept ans après le début de sa Sclérose en plaques. Il s'agit d'ailleurs d'une forme familiale qui a déjà fait l'objet d'une publication (Devic et Trouillas, 1976).

(1) A ce sujet, nous tenons à signaler que ce malade n'était pas soumis à l'immuno-suppression par l'Imurel*. La responsabilité du traitement aurait, à n'en point douter, été incriminée dans le cas contraire.

Notre attention a été alertée, au début du dépouillement des dossiers, par la relative fréquence des antécédents thyroïdiens parmi lesquels la maladie de Basedow peut faire figure d'affection auto-immune : en réalité, ils ont été rencontrés chez 12 malades; dans 8 cas, il s'agissait de goîtres simples, diffus, ou de nodules thyroïdiens; l'une de nos malades, porteuse d'un goître multi-nodulaire ancien, a développé de façon conjointe une hyperthyroïdie et une première poussée de Sclérose en plaques; les 4 autres observations (1,1%) correspondent à des hyperthyroïdies antérieures à la Sclérose en plaques, et ce point méritera de plus amples investigations.

Enfin, pour être complet, signalons la notion d'antécédents de comititalité dans 3 cas, de traumatisme crânien sévère dans 7 cas et de troubles psychiatriques sérieux chez 8 malades.

LE PROBLEME DES FACTEURS DECLENCHANTS ET DES EVENEMENTS INTERCURRENTS .

Depuis des années, les cliniciens sont sensibilisés — et le service n'échappe pas à cette règle — au possible rôle déclenchant d'événements intercurrents sur la maladie ou la poussée. Pierre Marie (1884; 1892) ne faisait-il pas de la Sclérose en plaques une complication de la typhoïde ? Aussi avons-nous relevé de façon rigoureuse les événements survenus peu avant la maladie, à proximité ou à distance des poussées, et enfin au cours

de la période progressive. Notre attention a porté sur les traumatismes physiques, crâniens et rachidiens en particulier, sur les interventions chirurgicales, sur les grossesses, accouchements et avortements, sur les angines, rhino-pharyngites et sinusites, sur les épisodes grippaux et les poussées thermiques d'apparence isolée et sur les vaccinations.

Comme pour les antécédents infectieux, la moisson est peu abondante, malgré le concours d'un interrogatoire orienté souvent pratiqué.

Pendant la phase rémittente, 781 poussées ont été observées. 88 d'entre elles (11,3%) ont été précédées d'un fait marquant dans les 6 mois. La proportion décroît parallèlement au numéro d'ordre de la poussée : 12,5% pour les premières, 3,7% pour les secondes, 7,6% pour les troisièmes et 4,5% pour les quatrièmes. Ce phénomène s'explique au moins en partie par l'enquête étiologique minutieuse qu'il est habituel de pratiquer devant une affection à son début et par la tendance naturelle d'un individu à rattacher son entrée dans la maladie à un événement préalable, même d'apparence banale. Pour 15 poussées, un événement notable est signalé pendant celle-ci. Le chiffre observé de 19 à distance des poussées est certainement inférieur à la réalité. Dès que celles-ci sont espacées, les événements survenus entre temps feront défaut dans l'observation.

Pendant la phase progressive, qui concerne 147 malades, 56 poussées dont 4 inaugurales se sont produites. 97 événements intercurrents sont signalés, 9 peu avant une poussée et 88 de façon indépendante.

L'important n'est pas dans le décompte de ces événements. Rien d'étonnant à ce qu'il soit modeste et qu'en définitive, un malade porteur de Sclérose en plaques ne soit pas plus souvent l'objet d'agressions diverses qu'un sujet normal. Plus intéressant est de rechercher une relation chronologique avec un à-coup évolutif ou une concordance entre le siège de l'agression et celui des symptômes neurologiques ultérieurs.

Quelle que soit la phase de la maladie où elles ont été pratiquées, les 43 INTERVENTIONS CHIRURGICALES signalées n'ont pas donné lieu à de telles coïncidences dans notre série. De même, les TRAUMATISMES CORPORELS n'ont habituellement pas prêté à conséquence. Cette règle est confirmée par quelques exceptions : tels cette électrocution des deux mains à haut voltage inaugurant des paresthésies bilatérales de même topographie qui évolueront dans le cadre d'une Sclérose en plaques certaine, ou ce traumatisme porté sur le rachis cervical suivi le lendemain d'un syndrome médullaire. De telles éventualités sont réelles et d'ailleurs déjà signalées (Kinnier Wilson, 1940; Mac Alpine, 1946, 1972), mais statistiquement rares. Dans le même ordre d'idée, nos observations confirment un fait désormais bien admis : l'absence d'aggravation franche par la PONCTION LOMBAIRE même si un méningisme transitoire n'est pas l'exception.

L'influence de la GROSSESSE sur la Sclérose en plaques peut être appréciée par la confrontation de données chiffrées (Tableau III.4). Les grossesses menées à terme avant le début de la maladie sont au nombre de 246. L'information à ce sujet est disponible pour 180 femmes sur 209. Le nombre d'avortements est trop mal connu pour être utilisable.

Durant la période rémittente, chez les femmes, un total de 440 poussées, 51 grossesses normales et 10 avortements ont été observés; 25 poussées (5,7% de l'ensemble des poussées; 7,1% des poussées inaugurales) surviennent dans les 6 mois suivant un accouchement ou un avortement. Ainsi, 2 accouchements sur 5 et 1 avortement sur 2 sont suivis d'une poussée dans les 6 mois. Ces proportions n'apparaissent pas considérables si l'on sait que la fréquence spontanée des poussées se situe, nous le verrons, entre 0,5 et 1 par an. 12 poussées ont débuté pendant une grossesse; l'accouchement a eu lieu pendant la poussée dans 4 cas; la grossesse a été interrompue chez 3 malades; elle a normalement poursuivi son cours à 5 reprises. Enfin, 23 accouchements et 1 avortement n'ont eu aucune relation chronologique avec une poussée.

La phase progressive a été observée chez 91 femmes. Elle s'est installée chez 6 d'entre elles dans le décours d'un accouchement (6,6%). Elle n'a pas été influencée de façon marquante par les 20 événements obstétricaux survenus pendant son évolution.

RAPPORT DE LA GROSSESSE AVEC LA MALADIE- AVANT LA MALADIE : 246 grossesses menées à terme

nombre d'avortements inconnu

- PENDANT LA PHASE REMITTENTE : date relative des accouchements ou des avortements

	>6 MO	"AVT"	3-6 MO	1-3 MO	<1 MO	PDT	APR	TOTAL
Par rapport à l'ensemble des 440 poussées : nombre d'								
Accouchements	23	10	2	2	5	4	5	51
Avortements	1	4	2	0	0	3	0	10
Par rapport aux 169 poussées inaugurales : nombre d'								
Accouchements	3	5	1	1	3	0	0	13
Avortements	0	2	0	0	0	1	0	3

- PENDANT LA PHASE PROGRESSIVE :

	>6 MO	"AVT"	3-6 MO	1-3 MO	<1 MO	PDT	TOTAL
Accouchements	1	3	0	0	3	13	20
Avortements	0	0	0	0	0	7	7

LEGENDE : > 6 MO = délai supérieur à 6 mois, avant la poussée ou la progression
 "AVT" = survenue avant la poussée ou la progression, vraisemblablement dans les 6 mois, sans autre précision
 3-6 MO = délai de 3 à 6 mois, avant la poussée ou la progression.
 1-3 MO = délai de 1 à 3 mois, avant la poussée ou la progression.
 < 1 MO = délai supérieur à 1 mois, avant la poussée ou la progression

PDT = survenue pendant la poussée ou la progression

APR = survenue après la poussée.

Une relation entre la grossesse, surtout l'accouchement, et le déclenchement de la maladie, d'une poussée ou de la progression, reste possible mais semble rare, et nos constatations rejoignent celles de Miller et coll. (1960), Schapira et coll. (1966), Mac Alpine et coll. (1972) et Leibowitz et Alter (1973).

Une ANGINE ou une rhino-pharyngite certaines dans les 3 mois précédents sont signalées pour seulement 23 poussées (2,9% de l'ensemble des poussées; 2,1% des poussées inaugurales). De même, une grippe, un épisode fébrile d'apparence isolée, le sont pour 12 poussées (1,5%; 1% des poussées inaugurales) et à 5 reprises peu avant l'installation de la progression (3,4% des formes progressives).

Une VACCINATION avant une poussée n'est relevée que dans 1 cas. Il s'agit d'une femme de 33 ans qui, 3 mois après une vaccination antivariolique, a développé des paresthésies diffuses et une main inutile droite d'évolution régressive en 2 mois. La Ponction Lombaire était inflammatoire et la maladie est quiescente depuis 8 ans. Les revues de la littérature à ce sujet (Prineas, 1970; Mac Alpine et coll., 1972) confirment, s'il était besoin, la grande rareté de ces faits.

Sans mésestimer l'intérêt pratique et théorique de la mise en évidence de facteurs déclenchants et sans nier des coïncidences parfois troublantes, dont certaines peuvent avoir une incidence médico-légale, force est d'admettre la rareté de tels phénomènes sous l'angle statistique malgré l'acharnement que plusieurs générations de cliniciens ont mis à les rechercher. Le mystère du déclenchement de la maladie ou des poussées évolutives reste entier et il est peu probable qu'une telle approche permette jamais de le percer. Une antibiothérapie systématique au long cours à vertu préventive des infections rhinopharyngées et des poussées ne paraît pas utile. La décision d'un acte chirurgical ou d'une vaccination ne doit pas faire redouter une flambée évolutive : le risque en est minime; il importe simplement que de tels gestes soient justifiés. De même, la réticence du médecin à l'annonce d'une grossesse est surtout liée à l'invalidité sévère de la plupart des malades au bout de 20 ans d'évolution; telle est la motivation profonde de l'avortement thérapeutique.

CHAPITRE IV.

LE PROFIL EVOLUTIF.

DEFINITIONS

CLASSIFICATION EVOLUTIVE

CORRELATIONS

DELAIS ET FREQUENCE DES POUSSEES

APPARITION DE LA PROGRESSION.

Classiquement protéiforme, l'évolution de la Sclérose en plaques s'avère d'une remarquable stéréotypie sous l'angle statistique.

DEFINITIONS.

Même s'ils ont déjà fait l'objet d'importants développements (Müller, 1949; Mac Alpine et coll., 1972), les critères adoptés dans notre étude pour définir les poussées et la progression doivent être précisés.

Le terme de POUSSEE désigne la survenue de symptômes neurologiques nouveaux, la réapparition d'anciens, ou l'exacerbation de certains jusqu'alors stabilisés ou en voie de régression. Elle doit trancher sur le contexte par sa brutalité, au moins relative. Elle se poursuit par une régression, soit complète — ce sont les POUSSEES PURES —, soit partielle — ce sont les POUSSEES AVEC SEQUELLES. Par séquelle, nous entendons la persistance d'une gêne fonctionnelle quelconque sans préjuger de son retentissement sur l'invalidité d'ensemble qui, en accord avec la classification de Mac Alpine, dépend essentiellement des troubles de la marche.

Ainsi, la PERIODE REMITTENTE offre-t-elle trois visages :

- Poussées Pures
- Poussées avec Séquelles
- Poussées Pures, puis Poussées avec Séquelles.

Définir dans l'absolu est une chose, individualiser dans le cas concret en est une autre. Les épisodes d'aggravation transitoire de la séméiologie neurologique à l'occasion d'une quelconque infection intercurrente ne sont pas regardés comme des poussées. Au stade des séquelles ou de la phase progressive, ne sont retenues que la survenue rapide de symptômes nouveaux ou l'aggravation brutale et franche d'anciens, afin d'éliminer les simples fluctuations séméiologiques. En accord avec les critères de Schumacher et coll. (1965), nous exigeons au minimum une durée de 24 heures pour une poussée et un intervalle de 1 mois avant la suivante. Certaines difficultés sont propres aux poussées plurisymptomatiques, les signes pouvant évoluer de façon successive dans le temps. Constituent donc une seule et même poussée :

- les tableaux où le décalage chronologique dans l'installation des symptômes n'est que de quelques jours,
- ceux où les premiers ne régressent que depuis moins d'un mois lorsque les autres apparaissent,
- ceux où certains signes s'effacent alors que d'autres continuent de s'aggraver.

Sont comptées comme poussées distinctes les cas où la régression des premiers symptômes, même si elle n'est pas achevée, se poursuit depuis plus d'un mois lorsque les autres se développent.

Une telle attitude peut se discuter sur le plan théorique. Elle se justifie dans la mesure où l'information repose le plus souvent sur un récit "a posteriori". Avec le recul du temps, le malade a tendance à fondre une succession subintrante de symptômes en un seul et même événement. Le décompte des poussées gagne ainsi en homogénéité ce qu'il perd en précision, que celles-ci soient connues par le simple interrogatoire ou par l'observation directe.

La PROGRESSION se caractérise par l'absence de phase quiescente ou a fortiori régressive. Elle peut être considérée comme une poussée qui n'en finit pas de s'installer, et Müller (1949) distingue ainsi des "remittent bouts" et des "progressive bouts". Les 837 poussées de notre série, quels que soient leur type — pur, avec séquelles ou en relation avec la phase progressive —, et leur numéro d'ordre de survenue, durent en moyenne 2 mois. Elles atteignent rarement 1 an et il est alors exceptionnel que leur installation se poursuive plus de 6 mois. Le recul de 6 mois exigé par Schumacher et coll. (1965) pour parler de progression est donc justifié.

S'il n'est pas rare que la progression s'amorce par une poussée inaugurale (38 fois sur 147 dans notre série), elle débute le plus souvent insidieusement.

Dans tous les cas, se pose le problème du dépistage de son début. L'appréciation de Fog, basée sur un examen neurologique exhaustif et répété, conduit à la déceler précocément. Nous nous sommes placés délibérément d'un point de vue fonctionnel : le moment où le malade se plaint d'une accentuation régulière de troubles neurologiques, confirmée par l'examen, marque l'entrée dans la progression.

CLASSIFICATION EVOLUTIVE .

Les deux périodes de la maladie restent isolées ou s'associent, mais alors selon une modalité chronologique unique : période rémittente, puis période progressive. Ainsi, le profil évolutif peut-il revêtir les trois aspects classiques. Dans notre série,
- les formes REMITTENTES correspondent à 202 malades (58%) et affectent le type :

- . Poussées Pures dans 126 cas (P P)
- . Poussées avec Séquelles dans 36 cas (P S)
- . Poussées Pures puis Poussées avec Séquelles dans 40 cas (P P - P S);

- les formes REMITTENTES-PROGRESSIVES concernent 83 individus (24%) et sont à type de :

- . Poussées Pures puis Progression dans 56 cas (P P - P R)
- . Poussées avec Séquelles, puis Progression dans 15 cas (P S - P R)

- . Poussées Pures, Poussées avec Séquelles,
Progression dans 11 cas (P P - P S - P R);
- les formes PROGRESSIVES sont observées chez
64 sujets (18%).

CORRELATIONS.

La répartition des malades selon ces catégories n'est pas influencée par leur SEXE.

La confrontation de la classification évolutive à la CLASSIFICATION DIAGNOSTIQUE montre : que les formes rémittentes se comportent à ce point de vue comme l'ensemble des malades; que les rémittentes progressives sont dans la grande majorité regardées comme certaines et que les progressives le sont le plus souvent comme probables ou possibles. Il ne faut voir là que la vérification des critères diagnostiques adoptés.

	CERTAINES (173)	PROBABLES (105)	POSSIBLES (71)
REMITTENTES (202)	48%	30%	20%
REMIT.-PROGR. (83)	74%	25%	1%
PROGRESSIVES (64)	23%	36%	40%

Le point fondamental est la relation qui se fait jour entre le profil évolutif observé et l'AGE de l'individu AU DEBUT de la maladie. Celui-ci se situe à

- 29,2 ans ($\pm$ 9,2) dans les formes rémittentes,
- 31,7 ans ($\pm$ 10,2) dans les rémittentes-progressives,
- 37,3 ans ($\pm$ 9,9) dans les progressives.

La comparaison de ces moyennes par les tests statistiques appropriés (analyse de variance et test de Scheffé) montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux premières, mais qu'il y en a une entre celles-ci, associées ou non, et la troisième.

Les courbes traduisant la répartition des malades selon l'âge de début (Tableau IV.1) sont voisines pour les formes rémittentes et les rémittentes-progressives, sauf au niveau de leur sommet, plus précoce pour les premières. La comparaison de ces courbes deux à deux par tranches d'âge ne montre pas de différence significative (test des χ^2 partiels). Par rapport aux deux précédentes, la courbe des formes progressives est décalée dans son ensemble vers les âges tardifs et cela de façon significative lorsque sont appliqués les mêmes tests statistiques.

Ainsi, la comparaison des moyennes et des répartitions permet de conclure que l'âge de début est identique dans les formes rémittentes et rémittentes-progressives, et différent de celui des formes progressives. L'âge décide donc pour une grande part de l'allure évolutive qu'affecte la maladie. Nous rejoignons là les conclusions de Leibowitz et Alter (1973) et de Fog et Linnemann (1970).

Il devient légitime de se demander si l'identité entre formes rémittentes et rémittentes-progressives n'est pas plus profonde. Un argument en ce sens est apporté par le recul évolutif : il est en moyenne de 7,6 ans (± 7) dans les premières - ce qui, nous le verrons, correspond au délai habituel d'installation de la progression -, et de 13,3 ans ($\pm 8,3$), soit presque le double, dans les secondes. Comme la logique le laissait prévoir, les formes rémittentes-progressives semblent n'être rien d'autre que des formes rémittentes qui ont eu "le temps de vieillir". A la distinction classique en trois types évolutifs, il est préférable d'opposer des formes A DEBUT REMITTENT, se déclarant en moyenne à 30,0 ans, et donnant habituellement lieu à une phase progressive secondaire, et des formes A DEBUT PROGRESSIF, commençant à 37,3 ans (Tableaux IV.2 et IV.3).

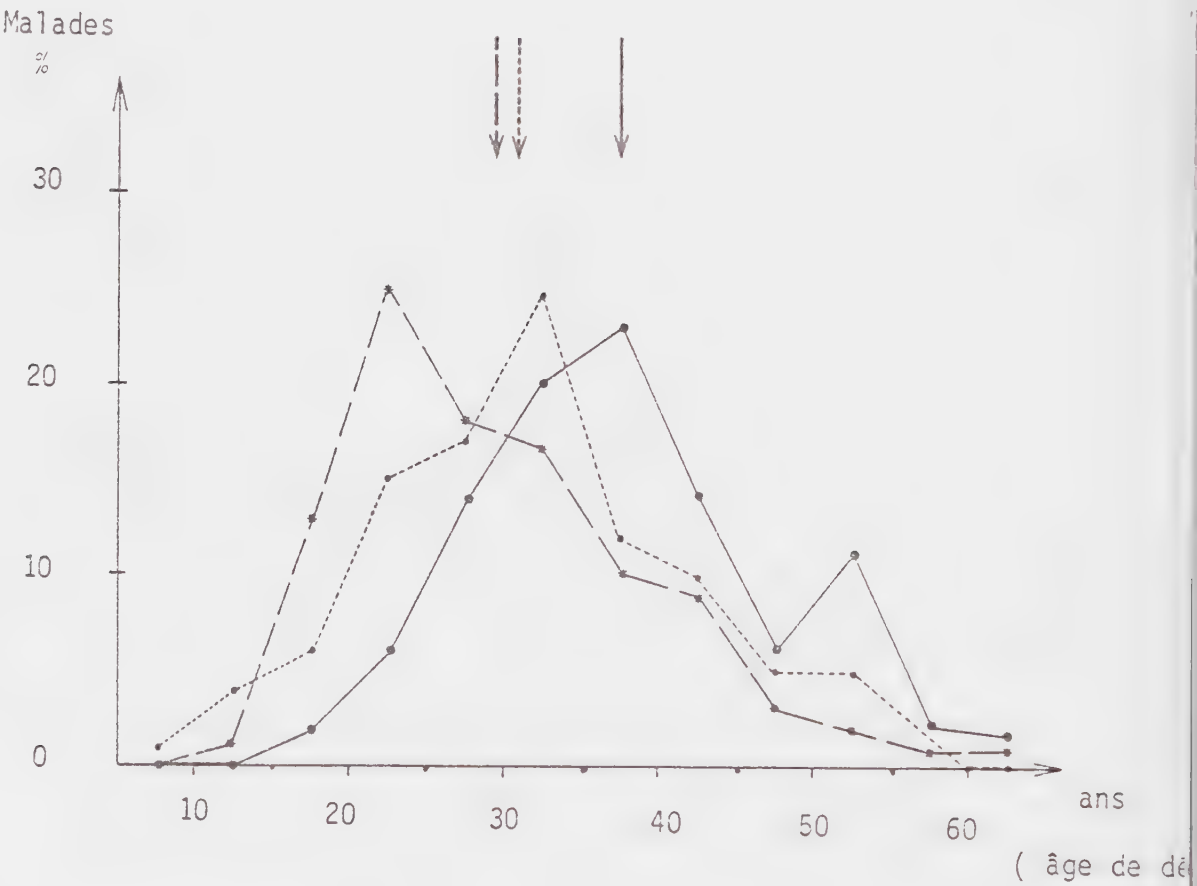
Cette influence de l'AGE, primordiale sur le mode de début, l'est aussi sur le COURS EVOLUTIF de la maladie (Tableau IV.4). En effet, la survenue de chacun des trois phénomènes fondamentaux lui est étroitement liée :

- 29,2 ans pour les Poussées Pures, observées chez 233 malades, sans différence significative selon le type évolutif dans lequel elles s'inscrivent :

Type évolutif :	Age moyen de survenue des Poussées Pures (ans)	
P P	28,7	± 9
P P - P S	28,3	$\pm 9,2$
P P - P R	30,9	$\pm 10,9$
P P - P S - P R	30,1	$\pm 6,4$
Pas de différence significative (analyse de variance)		

TABLEAU IV -1- : Répartitions des formes rémittentes (R), rémittentes progressives (RP) et progressives en fonction de l'âge de début

Forme		Nombre de malades	Pourcentage de malades en fonction des classes d'âge de début											
R	— — —	202	0	1	13	25	18	17	10	9	3	2	0,5	0,5
RP		83	1	4	6	15	17	25	12	10	5	5	1	0
P	————	64	0	0	2	6	14	20	23	14	6	11	2	2

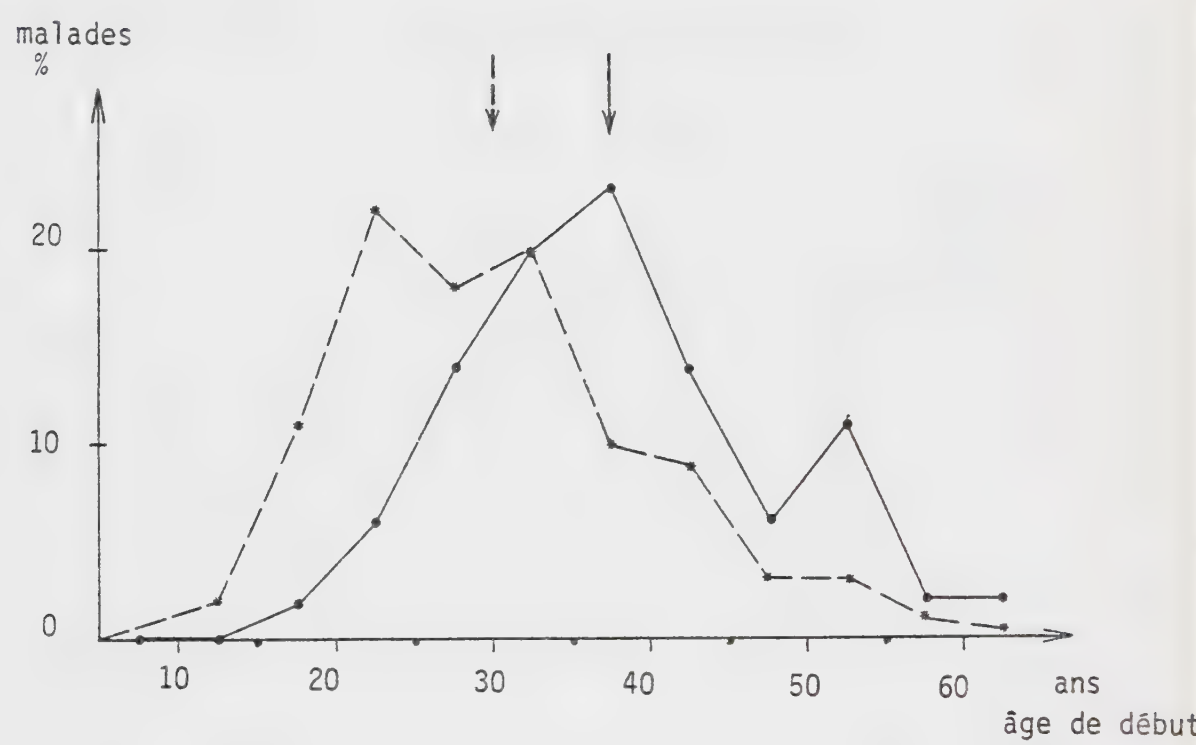


Moyenne d'âge de début pour

- ↓ Les formes rémittentes : 29,2 ans
- ↓ Les formes rémittentes progressives : 31,7 ans
- ↓ Les formes progressives : 37,3 ans

TABLEAU IV - 2- : Répartition des formes à début rémittent (= formes rémittentes et rémittentes progressives réunies) et des formes à début progressif

forme	nombre de malades	Pourcentage de malades en fonction des classes d'âge de début												
et RP														
---	285	0,3	2	11	22	18	20	10	9	3	3	1	0,3	
—	64	0	0	2	6	14	20	23	14	6	11	2	2	



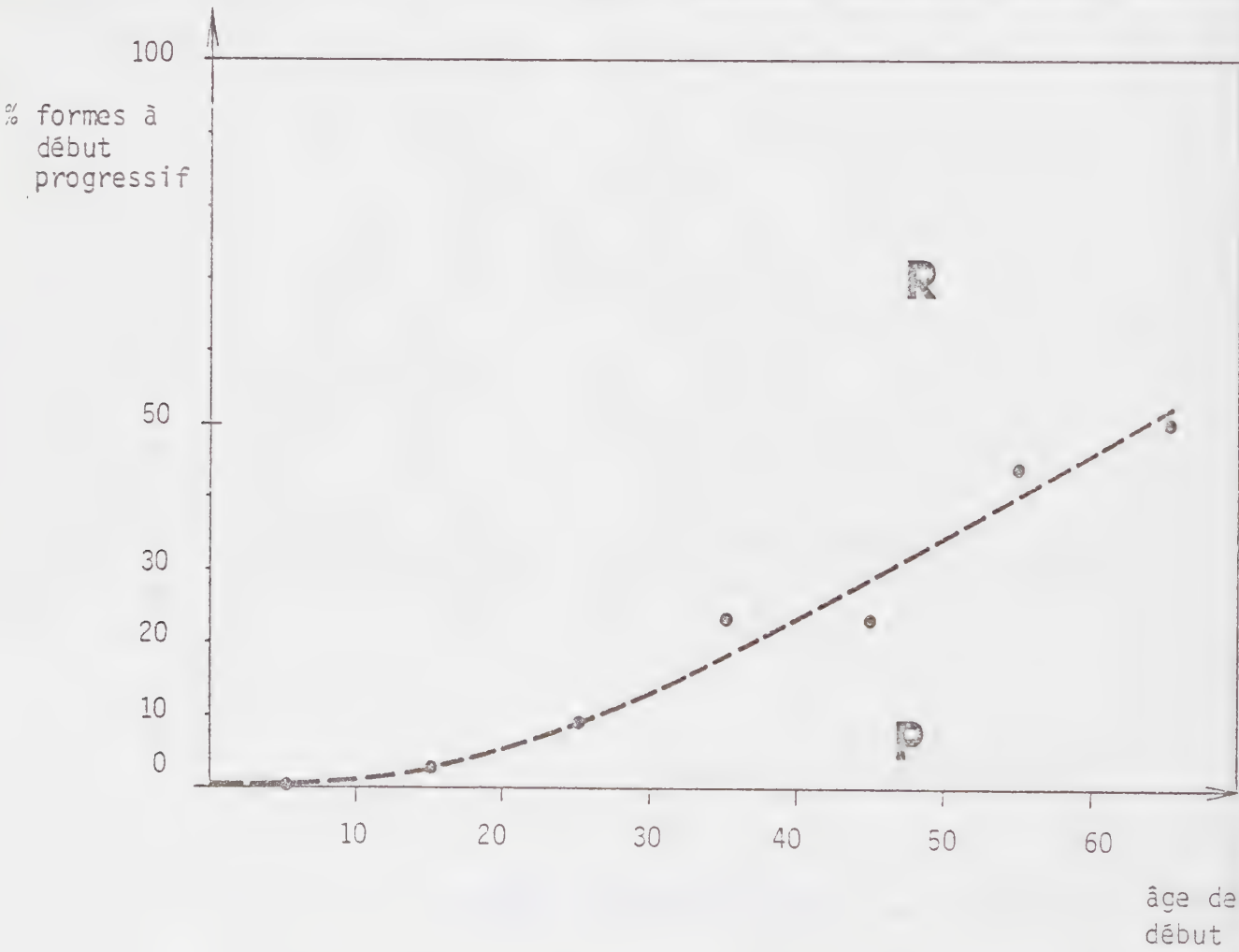
Moyenne d'âge de début pour

↓ les formes à début rémittent : 30,0 ans

↓ les formes à début progressif : 37,3 ans

TABLEAU IV -3- : Proportion des formes à début progressif par rapport à l'ensemble des malades dans chaque classe d'âge de début

N = Nombre de formes à début progressif	0	1	13	28	13	8	1
T = Nombre de malades dans la classe d'âge	1	38	127	114	49	18	2
N/T %	0	2,6	10,2	24,6	23,6	44,4	50



La part relative occupée par les formes à début progressif est représentée par la surface sous jacente à la courbe.

Celle occupée par les formes à début rémittent, par la surface sus jacente à la courbe.

- 33,9 ans ($\pm 9,3$) pour les Poussées avec Séquelles, notées chez 103 malades :

Type évolutif : Age moyen de survenue des Poussées avec Séquelles (ans)

P S	32,2	$\pm 9,6$
P P - P S	34,5	$\pm 10,1$
P S - P R	35,7	$\pm 8,6$
P P - P S - P R	34	$\pm 6,2$

Pas de différence significative (analyse de variance)

- 38,0 ans ($\pm 9,5$) pour la Progression rencontrée chez 147 malades :

Type évolutif : Age moyen de survenue de la Progression (ans)

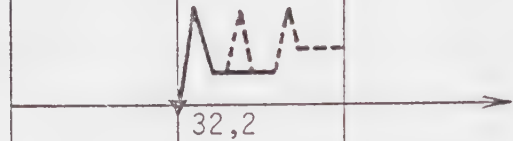
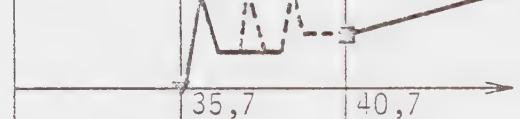
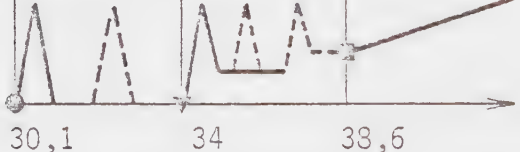
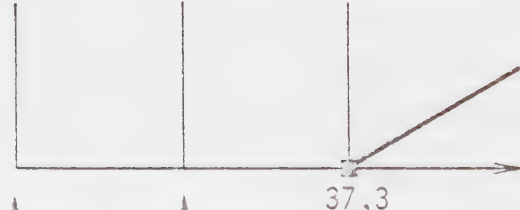
P R	37,3	$\pm 9,9$
P P - P R	37,9	$\pm 10,2$
P S - P R	40,7	$\pm 7,1$
P P - P S - P R	38,6	$\pm 5,1$

Pas de différence significative (analyse de variance)

Par contre, ces trois moyennes d'âge de survenue, comparées par l'analyse de variance, s'avèrent significativement différentes ($p < 0,001$). Le numéro d'ordre d'apparition de la poussée est aussi un facteur influençant son type - pur, avec séquelles, ou en relation avec la progression -, mais à un degré moindre (Tableau IV.5).

Nous parvenons ainsi à la notion statistique d'une remarquable STEREOTYPIE de l'évolution naturelle de la Sclérose en plaques : l'âge en dicte le mode de début, rémittent ou progressif; il en gouverne l'enchaînement des étapes caractéristiques.

TABLEAU IV -4- : Age de survenue des étapes évolutives dans le cadre des différents types évolutifs de la maladie

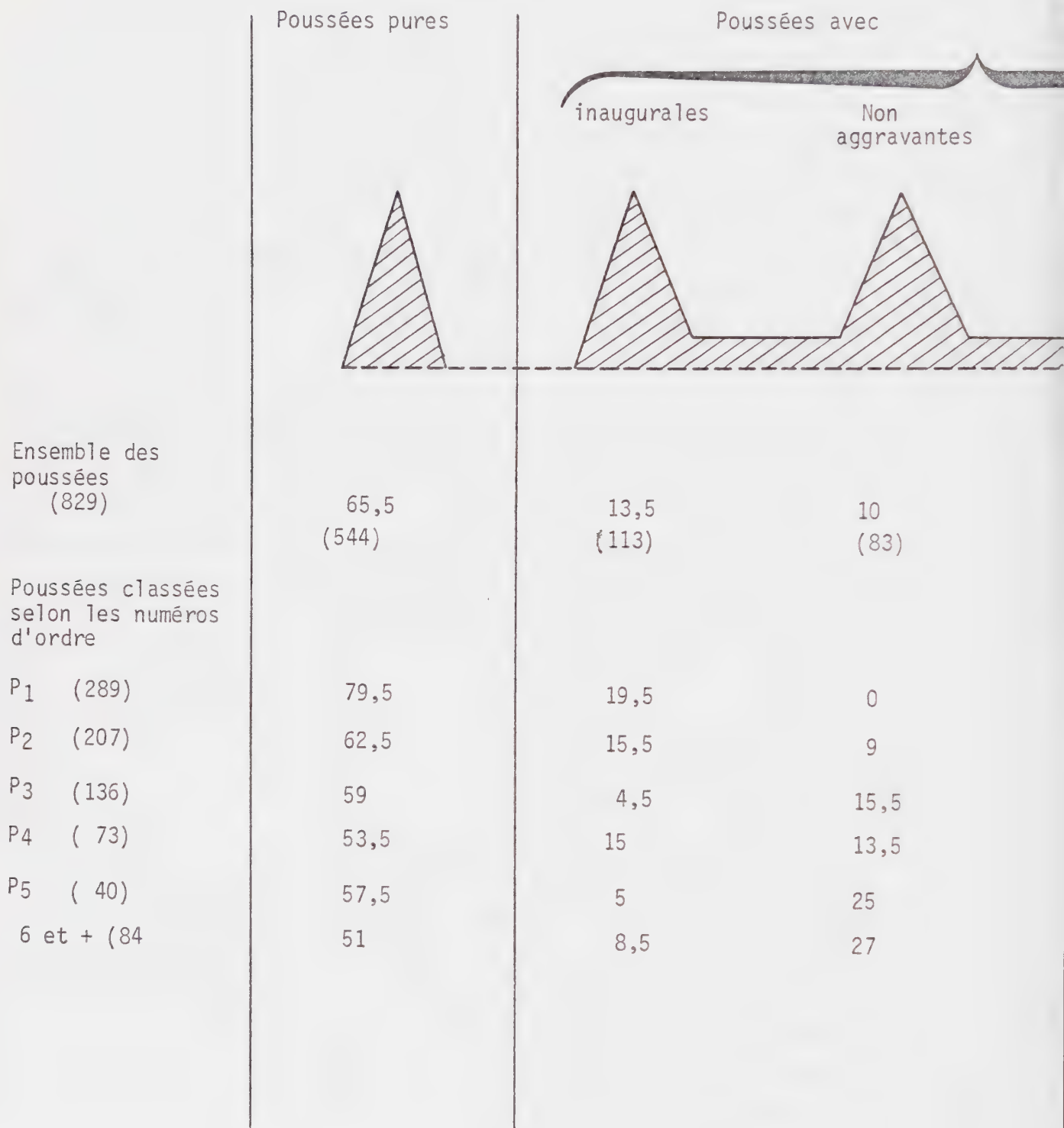
Formes REMITTENTES		N=	N	%
		nombre de	349	
		malades		
PP		126		
PS		36		
PP - PS		40		
		202		58%
Formes REMITTENTES - PROGRESSIVES				
PP - PR		56		
PS - PR		16		
PP - PS - PR		11		
		83		24 %
Formes PROGRESSIVES				
PR		64		
				18 %
Age moyen de survenue du phénomène				
		349		100
	PP PS PR			

Au risque de surprendre, nous comparerons la maladie à une rame de métropolitain composée de trois voitures, la première représentant les poussées pures, la seconde les poussées avec séquelles et la dernière la progression. Le voyageur qui arrive à l'heure, en l'occurrence 29 ans, monte dans la première, c'est-à-dire évolue sur le mode des poussées pures. Celui qui arrive un peu en retard (34 ans), alors que la rame a démarré, monte dans celle qui se présente, la seconde, et évolue donc sur le mode des poussées avec séquelles. Celui qui arrive encore plus tard (38 ans) n'a que le temps de monter dans la dernière; il évolue d'emblée sur le mode progressif. Allons plus loin : la plupart des voyageurs monte dans la première voiture (l'âge de début est de 31 ans en moyenne). Au fil des stations, les nouveaux arrivants refoulent leurs prédécesseurs vers l'arrière et ceux-ci pénétreront successivement dans la deuxième (34 ans), puis la troisième voiture (38 ans).

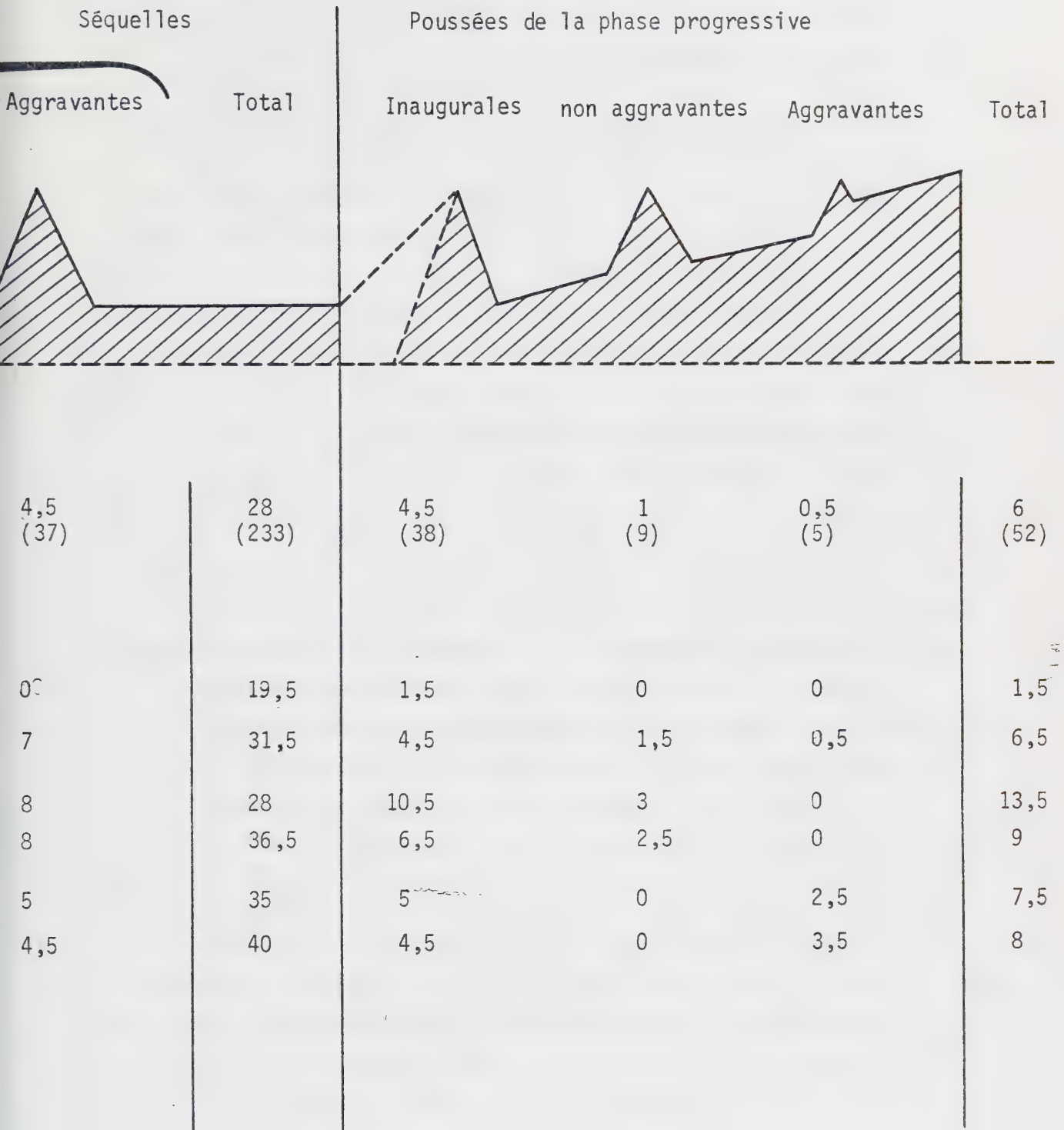
DELAIS ET FREQUENCE DES POUSSEES .

A ce sujet, il est préférable de limiter l'étude aux poussées de la période rémittente et d'écarter celles en relation avec la progression, qu'elles soient inaugurales ou non. Souvent, à ce second stade, l'individualisation des poussées est discutable et leur importance est secondaire, alors qu'elles sont le fondement de la phase rémittente.

TABLEAU IV -5- : Répartition des poussées selon leur qualification :
sur l'ensemble des poussées, puis en fonction de leur
numéro d'ordre.



- La qualification des 837 poussées est connue pour 829 d'entre elles
- Le nombre des poussées figure entre parenthèses
- Les valeurs données dans le tableau sont exprimées en pourcentage



Le risque d'apparition d'une nouvelle poussée est maximum dans les premiers mois qui suivent la précédente et diminue ultérieurement. La courbe correspondante a un aspect d'exponentielle, et la médiane, c'est-à-dire le délai à partir duquel la moitié des sujets a été touchée par le phénomène, est plus représentative que la moyenne. Le tableau IV.6 en est l'illustration pour l'intervalle séparant les deux premières poussées.

Ce DELAI tend à s'abaisser pour les poussées ultérieures (Tableau IV.7) : il passe de 3,25 ans pour les deux premières, à 1 an pour les poussées 5 et 6. Nous avons vérifié que ce raccourcissement n'est pas modifié par le nombre total des poussées présentées par le malade : en effet, un nombre élevé de celles-ci pourrait venir plus de leur survenue rapprochée que d'un long recul évolutif. De même, il ne traduit pas un moins bon dépistage des poussées avant que le malade soit suivi dans le service : le délai de la première observation est en moyenne, nous l'avons vu, inférieur à 5 ans; l'intervalle entre les poussées continue à décroître au delà. Nos constatations sur ce point sont donc très proches de celles de Bonduelle et Albaranes (1962) et s'accordent avec celles de Lhermitte et coll. (1973). De nombreux autres auteurs (Mac Alpine, 1961; Leibowitz et coll., 1969; Gonsette et coll., 1977, par exemple) sont plutôt en faveur d'un espacement progressif des poussées. Rappelons ici que nos calculs portent sur la période rémittente.

- Ce délai séparant deux poussées est indépendant
- du sexe du malade,
 - du caractère rémittent ou rémittent-progressif de l'évolution,
 - et, fait essentiel, de l'âge au début.

Age au début (ans)	Nombre de malades	Délai "P ₁ P ₂ " (ans)
< 20	31	3,8 (± 4,2)
20 - 40	144	3,1 (± 3,8)
> 40	21	3,2 (± 3,7)

Cela est vrai jusqu'au délai séparant les poussées 3 et 4; au delà, les effectifs deviennent insuffisants et n'autorisent plus une analyse statistique.

La FREQUENCE des poussées pendant la période rémittente est déterminée de la façon suivante :

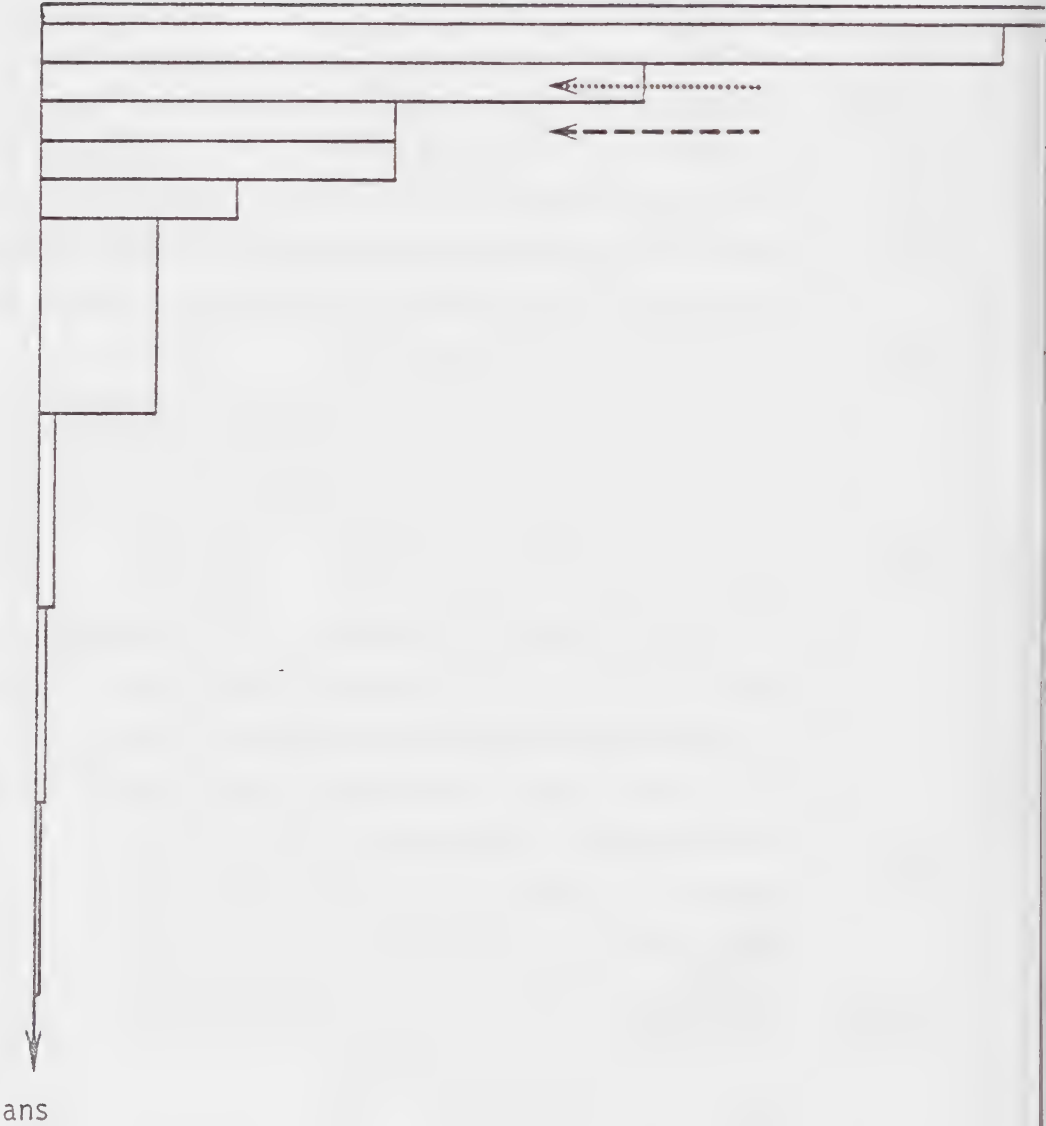
- Pour les formes rémittentes, à partir de la durée séparant la première de la dernière poussée, et du nombre de poussées moins une.
- Pour les formes rémittentes-progressives, à partir de la durée de la période rémittente et du nombre total de poussées pendant celle-ci.

Son calcul est ainsi basé sur 229 malades et elle se situe à 0,86 poussée par an. Elle est plus élevée dans les formes rémittentes ($0,95 \pm 1$; 147 malades) que dans les rémittentes-progressives ($0,69 \pm 0,7$; 82 malades). Elle est indépendante du sexe et de l'âge de début. Nos valeurs comparées à celles de la littérature (revues générales de Fog et Linnemann, 1970; Mac Alpine et coll., 1972; Lhermitte et coll., 1973),

TABLEAU IV -6- : Délai séparant la première et la deuxième poussée dans la période rémittente

délai	196
P ₁ P ₂	malades
(ans)	(%)
<0,5	15
0,5-1,5	27,5
1,5-2,5	15,5
2,5-3,5	9
3,5-4,5	9
4,5-5,5	5
5,5-10,5	14

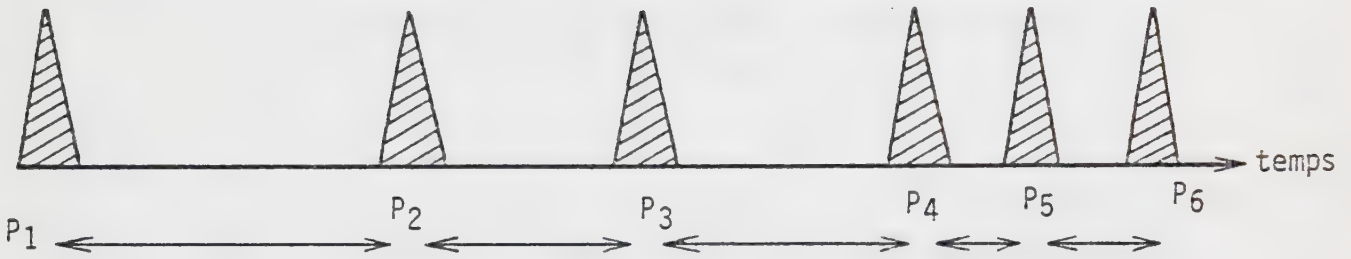
10,5-15,5	3
15,5-20,5	1,5
>20,5	0,5



⋮
↓ médiane = 2 ans

⋮
↓ moyenne = 3,25 ans

TABLEAU IV -7- : Délais entre les poussées pendant la période rémittente



Moyenne (ans)	3,25 $\pm$ 3,9	1,95 $\pm$ 2,5	2,56 $\pm$ 3,9	1,06 $\pm$ 0,9	1,03 $\pm$ 0,9
Médiane (ans)	2	0,8	1,3	-	-
Nombre de malades conservés	196	118	67	37	26

se placent parmi les plus élevées (1,12 pour Thygesen (1953); 0,75 pour Alexander (1958)). Encore convient-il de noter que notre chiffre s'abaisse à 0,31 poussée annuelle si l'on tient compte de celles de la phase progressive (837 poussées; 2670 ans).

En réalité, cette notion de fréquence nous semble inadaptée à la représentation d'un phénomène statistiquement rare comme celui des poussées. Celle de délai entre deux poussées est préférable, car elle est directement accessible au clinicien et ne peut faire l'objet d'artifices de calcul.

APPARITION DE LA PROGRESSION.

La progression débute en moyenne à 38 ans, quel que soit le contexte évolutif dans lequel elle s'inscrit. Son DELAI D'APPARITION dans les 83 formes rémittentes-progressives a été de 6,8 ans ($\pm 5,4$) (Tableau IV.8). Là encore, il n'est pas influencé par le sexe du malade, mais est remarquablement lié à l'âge de début (Tableau IV.9) : la progression apparaît d'autant plus vite que la maladie commence tard ($p < 0,001$ à l'analyse de variance; coefficient de corrélation $r = - 0,44$; $p < 0,01$). Il est de même corrélié de façon privilégiée à l'intervalle séparant les deux premières poussées de la période rémittente, que celles-ci soient pures ou avec séquelles : le délai " $P_1 P_2$ " préfigure le délai d'apparition de la progression ($p < 0,001$ à l'analyse de variance).

Délai "P ₁ P ₂ " (ans)	Délai apparition progression (ans)	Nombre de malades
< 0,5	4,5 ± 3	7
0,5 - 1,5	5,7 ± 3,7	15
1,5 - 2,5	6,2 ± 5,6	7
2,5 - 3,5	7,5 ± 2,8	5
3,5 - 4,5	7,8 ± 1,6	5
4,5 - 5,5	9,8 ± 2,7	4
5,5 - 10,5	12,2 ± 4,4	6
10,5 - 15,5	21,4 ± 7,6	2
> 15,5	-	0

Que la Sclérose en plaques ait débuté sur le mode rémittent ou progressif, la grande majorité des malades est destinée à connaître la phase progressive. La METHODE ACTUARIELLE permet d'estimer pour l'ensemble des 349 malades la proportion de ceux qui ne sont pas entrés dans cette phase en fonction de la durée de la maladie. Elle doit être lue comme une courbe de survivants. On peut aussi dire que :

- . 18% des individus évoluent d'emblée sur le mode progressif,
- . 30% sont dans cette phase à 5 ans d'évolution,
- . 50% à 11 ans,
- . 60% à 15 ans (Tableau IV.10).

De même, l'influence de l'âge de début est manifeste lorsque la courbe est déterminée séparément pour les sujets ayant débuté leur maladie avant 20 ans, entre 20 et 40 ans, et après 40 ans.

APPARITION DE LA PROGRESSION DANS LES FORMES A DEBUT REMITTENT (= formes rémittentes progressives)

TABLEAU IV -8- : Répartition des malades en fonction du délai d'apparition de la progression.

LA PROGRESSION

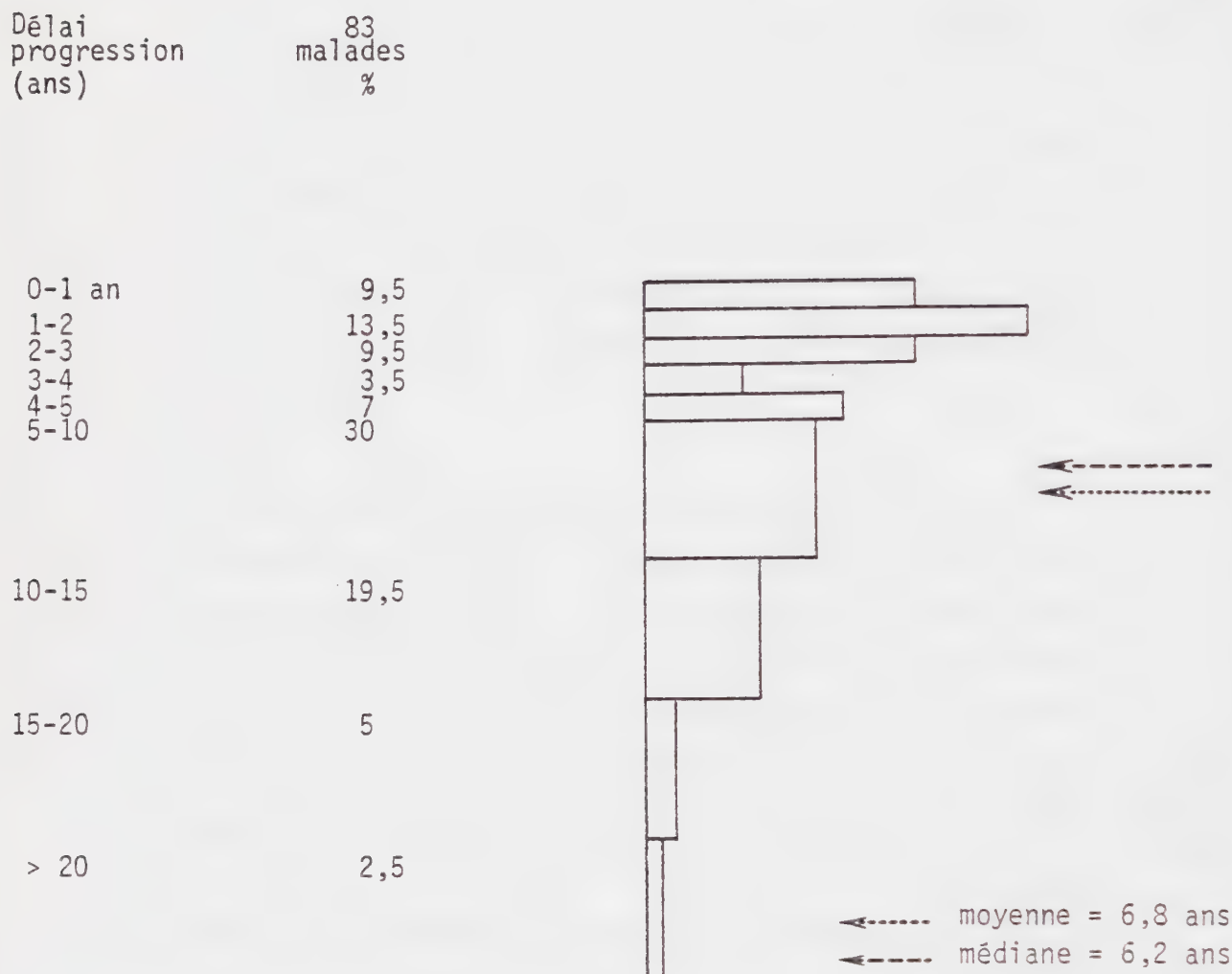


TABLEAU IV -9- : Délai d'apparition de la progression en fonction de l'âge de début (83 formes à début rémittent)

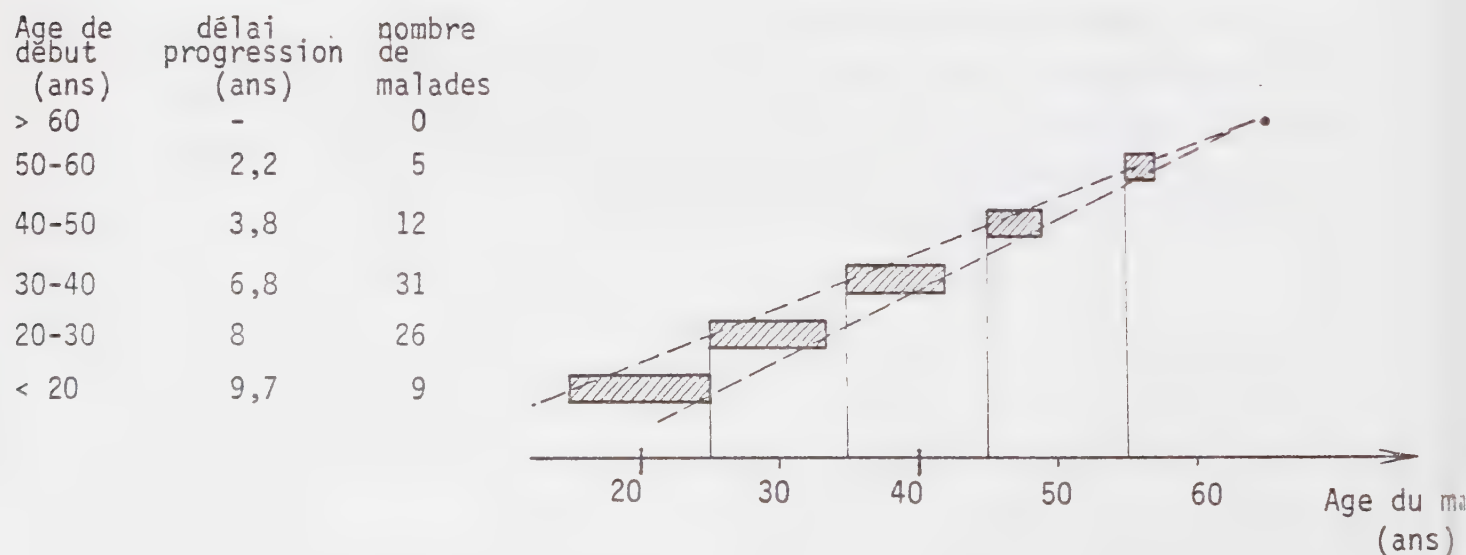
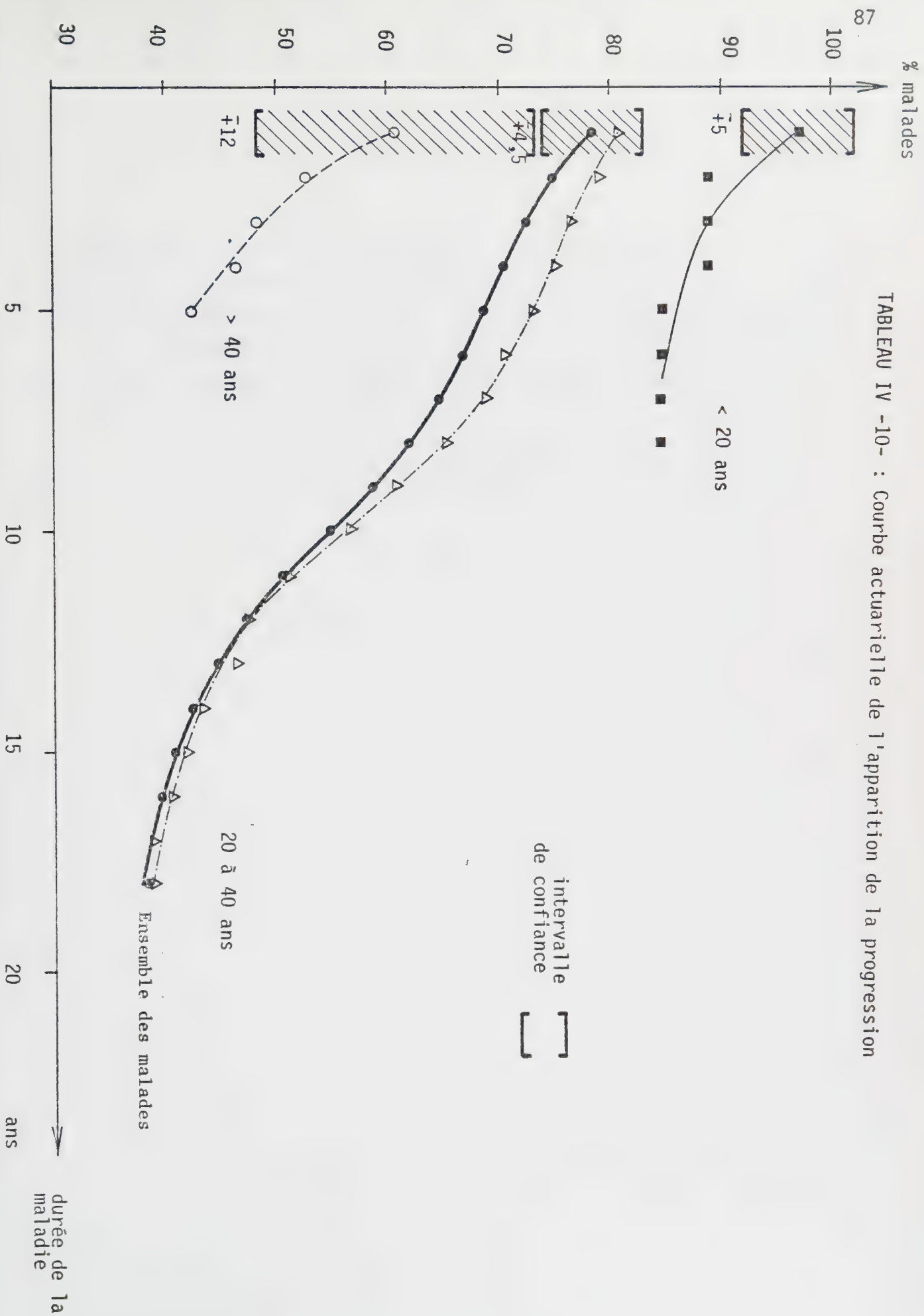


TABLEAU IV -10- : Courbe actuarielle de l'apparition de la progression



De cette étude phénoménologique de l'évolution, il ressort que, statistiquement, l'âge est l'élément déterminant du mode de début et des étapes ultérieures de la maladie. Pendant la période rémittente, les poussées se rapprochent comme si elles se précipitaient avant d'amorcer la progression. Le délai entre les deux premières poussées est indépendant de l'âge et préfigure le délai de déclenchement de la progression.

CHAPITRE V.

INVALIDITE. MORTALITE.

L'ECHELLE D'INVALIDITE UTILISEE.

L'APPARITION DE L'INVALIDITE

L'invalidité modérée

L'invalidité sévère .

LA MORTALITE.

L'ECHELLE D'INVALIDITE ADOPTÉE .

L'invalidité introduite par les poussées et la progression caractéristiques de la maladie ont fait l'objet de nombreuses classifications. Certaines permettent le calcul d'un score global, d'autres se contentent de définir plusieurs niveaux. Certaines donnent la préférence aux signes d'examen (Alexander, 1951; C M R P I, 1963; Fog, 1964) - c'est l'"impairment" des Anglo-Saxons -, d'autres aux signes fonctionnels (Mac Alpine et Compston, 1952; Hyllestedt, 1961; Pedersen, 1965) - c'est alors l'"invalidity" -, d'autres encore tentent de concilier les deux (Kurtzke, 1955, 1961, 1965). Il est aisé de démontrer comme Grynderup (1969) que peu importe l'unité de mesure dès qu'elle est adaptée à son objet : utilisées conjointement, ces différentes échelles de cotation font preuve d'une bonne corrélation. Le choix doit être orienté par les renseignements dont on dispose et que l'on veut exploiter.

Dans notre étude, la classification de Mac Alpine (Tableau V.1), en vigueur dans le service depuis plusieurs années, a été adoptée. Elle reflète parfaitement l'invalidité d'ensemble sous la dépendance, au premier chef, des troubles de la marche. Les 6 niveaux qu'elle distingue sont en pratique suffisants, compte tenu des fluctuations

TABLEAU V.1

ECHELLE D'INVALIDITE SELON MAC ALPINE ET COMPSTON (1952).

Niveau 0 =	Normal
Niveau 1 =	Aucune limitation de la marche, mais anomalies - au moins épisodiques - de l'examen neurologique.
Niveau 2 =	Début de limitation du périmètre de marche. Celle-ci est possible sans aide.
Niveau 3 =	Périmètre de marche limité à 100-200 mètres et nécessité habituelle de cannes. Impossibilité de prendre les transports en commun.
Niveau 4 =	Mobilité limitée à la maison. Déplacement possible en s'aidant des murs ou des meubles. Incapacité à monter les escaliers.
Niveau 5 =	Immobilité à la maison. Confiné au fauteuil ou au fauteuil roulant.
Niveau 6 =	Grabataire. Confiné au lit en permanence.

TABLEAU V.2

ECHELLE DE COTATION PROPOSEE POUR LES DIFFERENTES SERIES DE GENE FONCTIONNELLE.

1. Fonction des membres inférieurs :

Classification de Mac Alpine.

2. Fonction des membres supérieurs :

0 =	Normal.
1 =	Examen neurologique anormal, au moins occasionnellement, mais sans retentissement fonctionnel.
2 =	Gêne minime ou modérée. Ecriture et boutonnage possibles.
3 =	Gêne importante. Ecriture et boutonnage impossibles. Peut manger seul.
4 =	Tout geste est impossible.

TABLEAU V.2 (SUITE)

3. Gêne sensitive subjective (paresthésies, douleurs) :

- 0 = Rien
- 1 = Minimale. Retrouvée seulement à l'interrogatoire systématique.
Ou : Modérée, mais épisodique.
- 2 = Désagréable, signalée spontanément par le malade.
- 3 = Intolérable.

4. Gêne sphinctérienne :

- 0 = Rien.
- 1 = Minimale. Retrouvée simplement à l'interrogatoire systématique : urgences, retard mictionnel, constipation ...
- 2 = Importante, signalée spontanément par le malade. Possibilité de rares épisodes d'incontinence.
- 3 = Majeure : nécessité fréquente ou permanente de sonde vésicale.
Ou : Incontinence anale.

5. Gêne visuelle :

- 0 = Rien.
- 1 = Amblyopie infraclinique.
- 2 = Amblyopie franche d'un oeil.
- 3 = Amaurose d'un oeil.
- 4 = Amblyopie franche des deux yeux.
- 5 = Amaurose d'un oeil, plus amblyopie franche de l'autre.
- 6 = Amaurose des deux yeux.

6. Retentissement intellectuel :

- 0 = Rien.
- 1 = "Dysphoria sclerotica".
- 2 = Détérioration intellectuelle modérée.
- 3 = Détérioration intellectuelle franche.

7. Gênes autres :

- 0 = Rien.
- 1 = Oui (diplopie, vertiges, etc..).

souvent observées dans la Sclérose en plaques et, de ce point de vue, les 10 niveaux de Kurtzke sont trop détaillés. Elle a surtout le mérite de la simplicité et de l'objectivité par la notion de périmètre de marche qu'elle introduit. On peut lui reprocher de ne pas tenir compte de la gêne fonctionnelle dans les territoires autres que les membres inférieurs. Aussi avons-nous défini une échelle de cotation complémentaire visant à combler cette lacune pour les membres supérieurs, les troubles sensitifs, sphinctériens et visuels, les gênes "autres" et le retentissement intellectuel, en conservant les qualités primordiales de simplicité et d'objectivité. Elle est présentée dans le tableau V.2 et doit permettre ultérieurement d'établir un score général d'invalidité, combinant les scores partiels.

APPARITION DE L'INVALIDITE .

- Il suffit de distinguer une invalidité
- nulle, correspondant aux niveaux 0 et 1 de Mac Alpine,
 - modérée, aux niveaux 2 et 3 : malades autonomes,
 - sévère, aux niveaux 4, 5 et 6 : perte de l'autonomie.

L'INVALIDITE MODEREE survient de façon précoce. La courbe représentant le nombre des malades en fonction du délai d'apparition de celle-ci (Tableau V.3) a une allure d'exponentielle, ce qui explique la discordance entre la médiane et la moyenne : pour les 194 malades qui ont présenté une invalidité modérée, 50% d'entre eux en ont été victimes en moins d'un an, alors que

le délai moyen est de $3,45 \pm 5,2$ ans. Ce délai est identique chez l'homme et chez la femme. Il est nettement plus court dans les formes progressives (0,34 an) que dans les formes rémittentes (4,0 ans) ou rémittentes-progressives (5,5 ans). Il est très influencé par l'âge de début ($p < 0,001$ à l'analyse de variance), diminuant régulièrement de 8 ans lorsque la maladie débute avant 20 ans, à 1 an après 50 ans (Tableau V.4).

La méthode actuarielle permet d'estimer pour l'ensemble des 349 malades (Tableau V.5) qu'environ

- 30% des sujets sont d'emblée définitivement invalides,
- 50% le sont en 6 ans d'évolution,
- et 75% en 15 ans.

La différence introduite par l'âge de début est très nette et statistiquement significative (absence de chevauchement des intervalles de confiance) lorsque la courbe est déterminée séparément pour les trois classes d'âge.

L'installation de l'INVALIDITE SEVERE peut être étudiée de la même manière.

Au type exponentiel fait place une distribution d'allure gaussienne : ainsi, moyenne et médiane sont voisines (Tableau V.6). Observée chez 90 malades, elle se manifeste en moyenne au terme de $9,5 \pm 7,4$ ans d'évolution, quel que soit le sexe du malade, et deux fois plus tardivement dans les formes à début rémittent que dans celles à début progressif :

Forme évolutive :	Délai moyen (ans)	Nombre de malades
Rémittente	11,4 $\pm$ 11,5	6
Rémittente- progressive	10,9 $\pm$ 7,6	59
Progressive	5,8 $\pm$ 3	25

L'âge de début est à nouveau un facteur décisif, le délai diminuant de façon significative, de 14 ans lorsque la maladie se déclare avant 20 ans, à 5 ans après 50 ans (Tableau V.7) ($p \simeq 2,5\%$ à l'analyse de variance) et le type de la courbe autorise à en déterminer le coefficient de corrélation ($r = - 0,39$; $p \ll 0,01$).

La courbe actuarielle (Tableau V.8) objective que :

- 10% des sujets ont perdu leur autonomie en 5 ans,
- 25% en 10 ans,
- 50% en 18 ans.

Sa détermination séparée pour les trois classes d'âge de début confirme que le rythme d'apparition de l'invalidité sévère s'accélère avec l'âge.

LA MORTALITE.

Il est bien certain que la survie d'un grand invalide relève essentiellement de la qualité des soins dont il bénéficie; son étude a néanmoins une valeur indicative. Dans notre série, 18 décès sont notés; 2 d'entre eux sont liés à une cause indépendante de la maladie : 1 accident de la circulation,

1 tuberculose pulmonaire foudroyante sous corticoïdes; les autres, dans au moins 2 cas, sont dûs à des troubles de type bulbaire.

La répartition de ces 18 malades selon leur durée de survie est présentée dans le tableau V.9. Elle n'a qu'un intérêt documentaire, vu le faible nombre de sujets. La survie a été en moyenne de $10,75 \pm 5$ ans, plus longue chez les 7 femmes (13,1 ans) que chez les 13 hommes (9 ans).

Nettement plus intéressante est la courbe actuarielle que l'on peut tracer de façon valable jusqu'à la quinzième année. Elle montre qu'un peu plus de 10% des sujets meurent en 15 ans (Tableau V.10) et laisse prévoir une durée moyenne de survie d'environ 30 ans. Cette estimation s'accorde avec celles de la littérature (cf. revue générale de Mac Alpine et coll., 1972), y compris celle de Mac Lean et Berkson (1951) calculée selon le même principe mais à partir du moment où le diagnostic est porté.

Les indications données par la méthode actuarielle et qui sont les plus proches de la réalité pour l'ensemble de notre population de 349 Scléroses en plaques, sont donc éloquentes : la moitié des malades

- deviennent invalides en 6 ans,
- perdent leur autonomie en 18 ans,
- meurent en une trentaine d'années.

Il importe de conserver, pour cette maladie du jeune sujet, sa réputation de gravité d'ensemble. Si elle tue lentement, elle rend invalide précocément.

TABLEAU V -3-

Répartition des malades en fonction du délai d'apparition de l'invalidité

L'INVALIDITÉ

délai d'apparition invalidité 194 malades %

0-1 an	50,5
1-2	7,5
2-3	7
3-4	3,5
4-5	5
5-10	13,5
10-15	7,5
15-20	2,5
> 20 ans	2

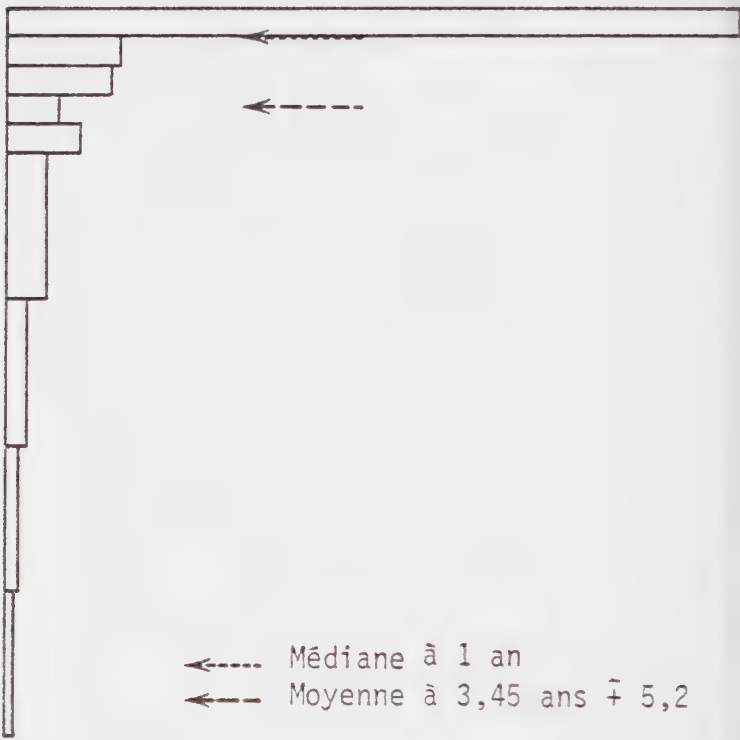


TABLEAU V -4-

Délai d'apparition de l'invalidité en fonction de l'âge de début

Age de début (ans)	Délai (ans)	nombre de malades
>60	0	1
50-60	0,8	13
40-50	1,5	31
30-40	3,1	75
20-30	4,5	61
< 20	7,9	13

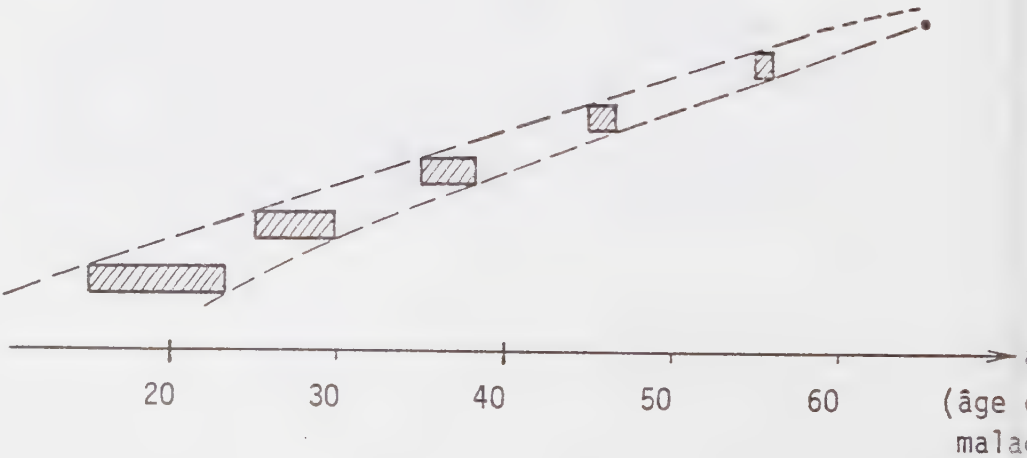


TABLEAU V -5- : Courbe actuarielle de l'apparition de l'invalidité

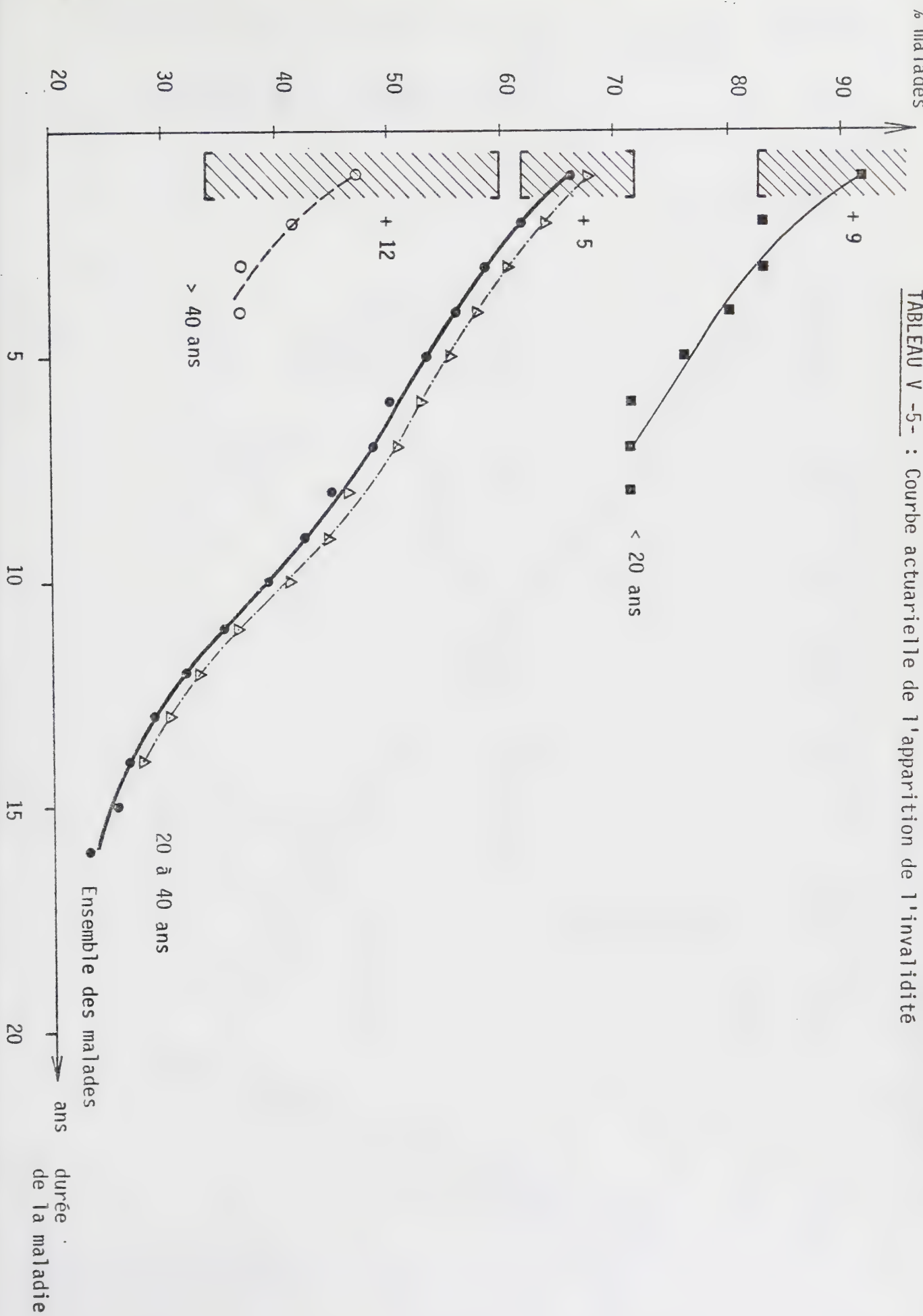


TABLEAU V-6- Répartition des malâdes en fonction du dâlai d'apparition de l'invalidité sâvère

L'INVALIDITÉ SÂVÈRE

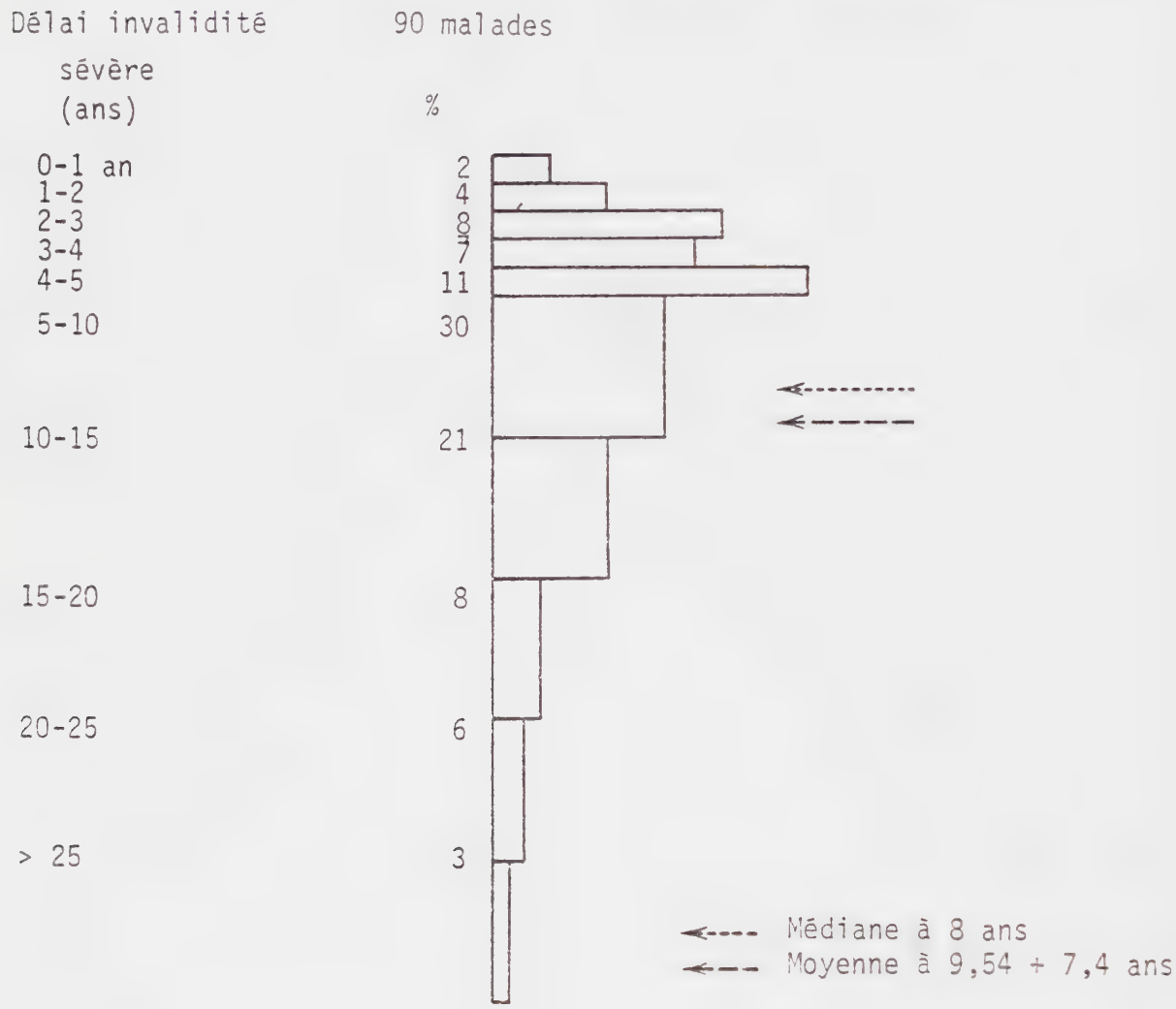
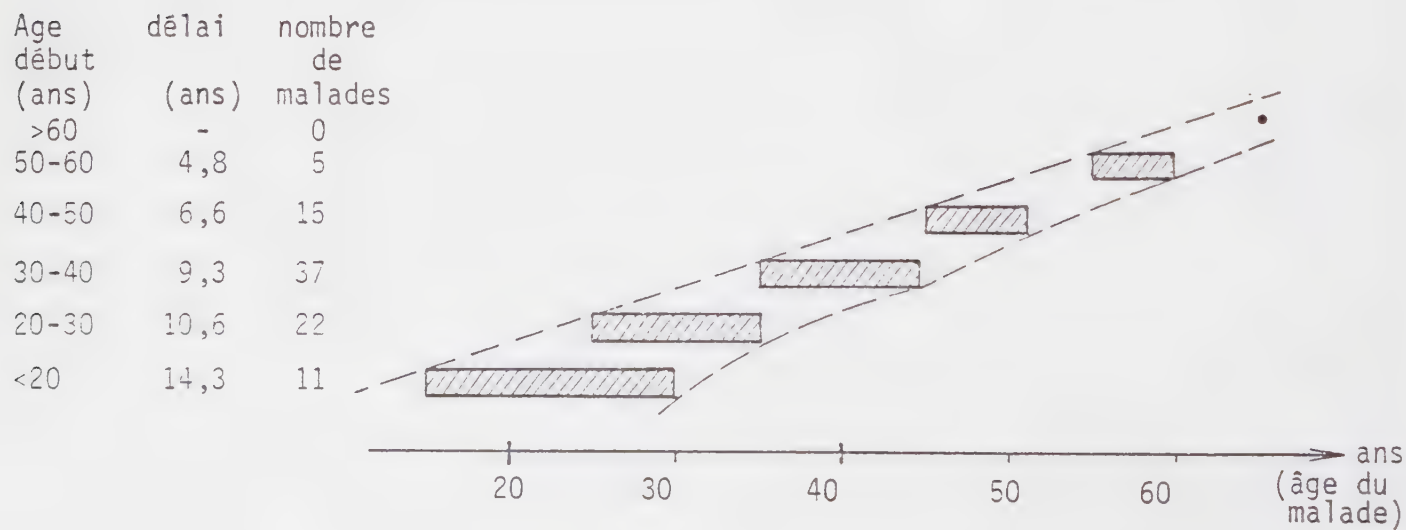


TABLEAU V-7- Dâlai d'apparition de l'invalidité sâvère en fonction de l'âge de dâbut



TABEAU V -8- Courbe actuarielle de l'apparition de l'invalidité sévère

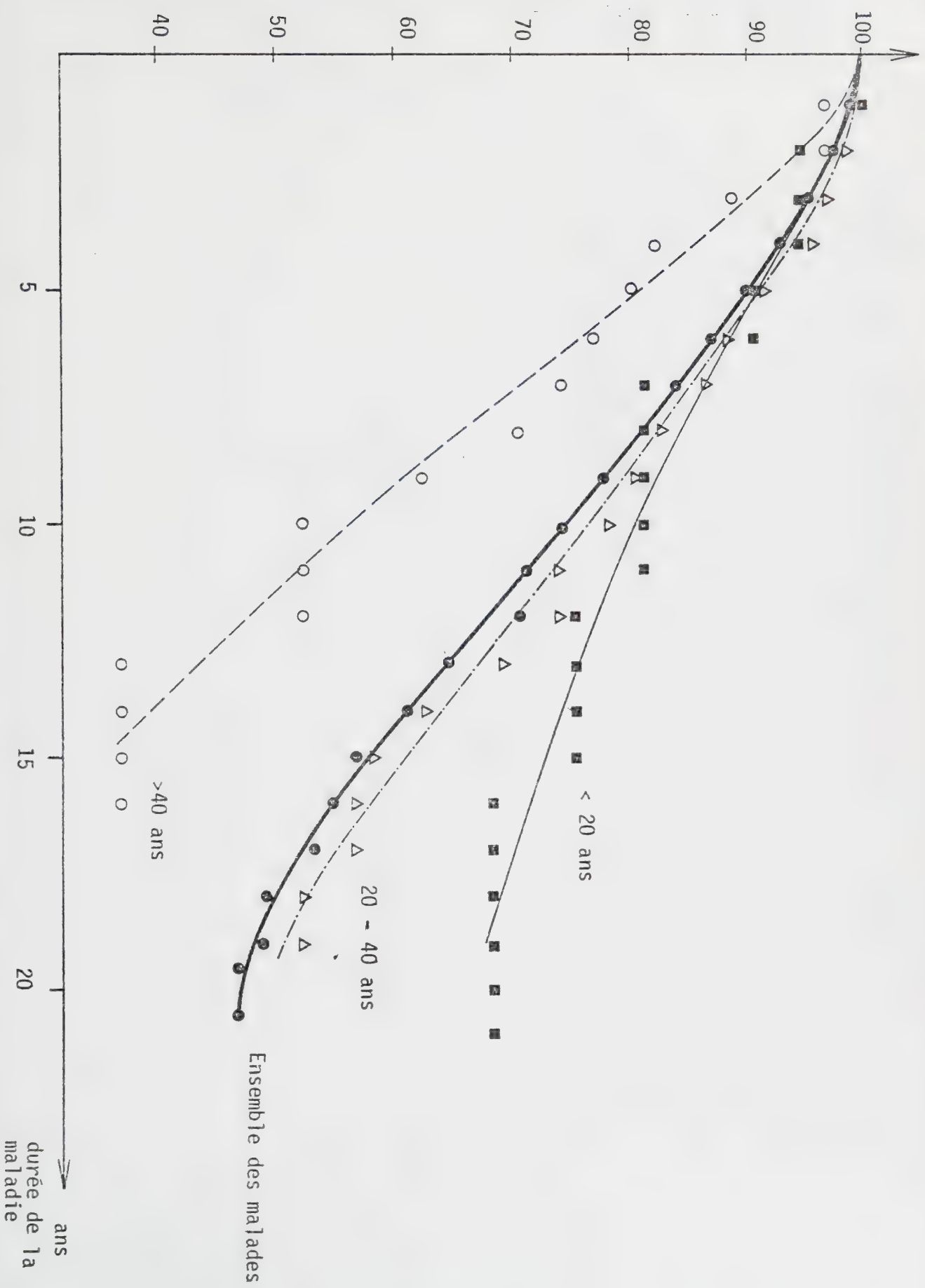


TABLEAU V -9- : Répartition des 18 malades décédés selon leur durée de survie

LE DÉCÈS

Durée de survie 18 malades

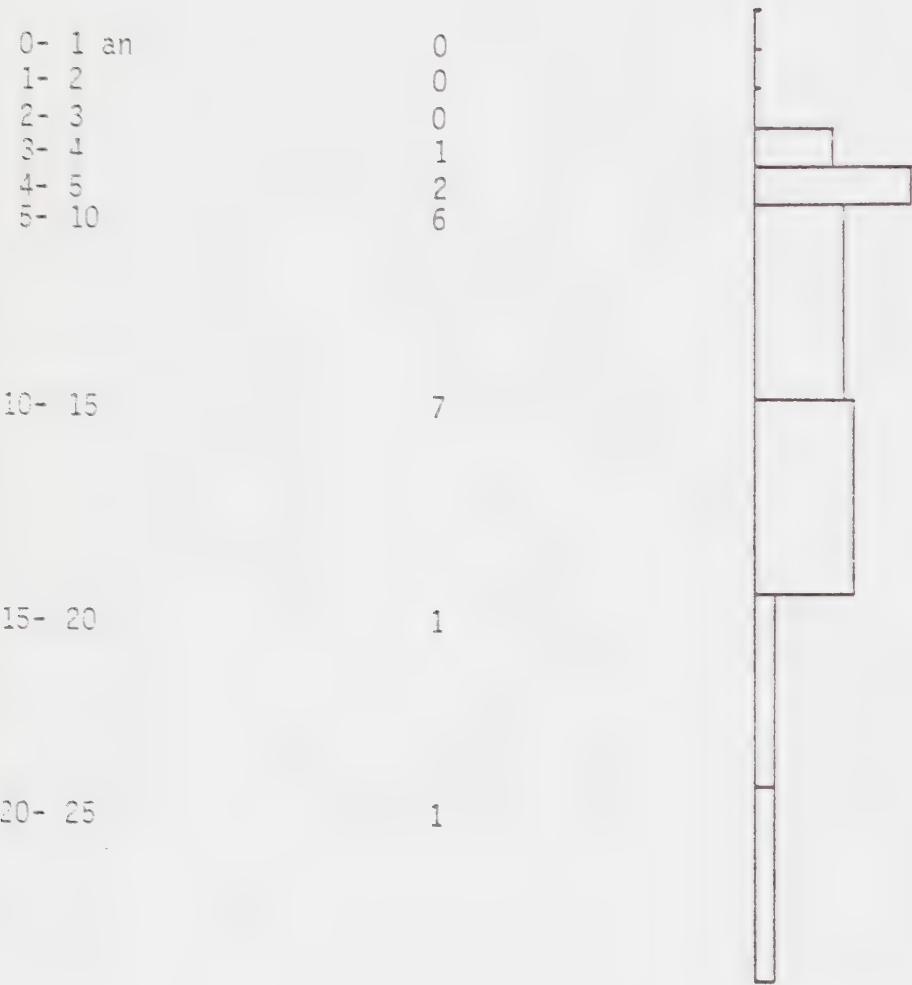
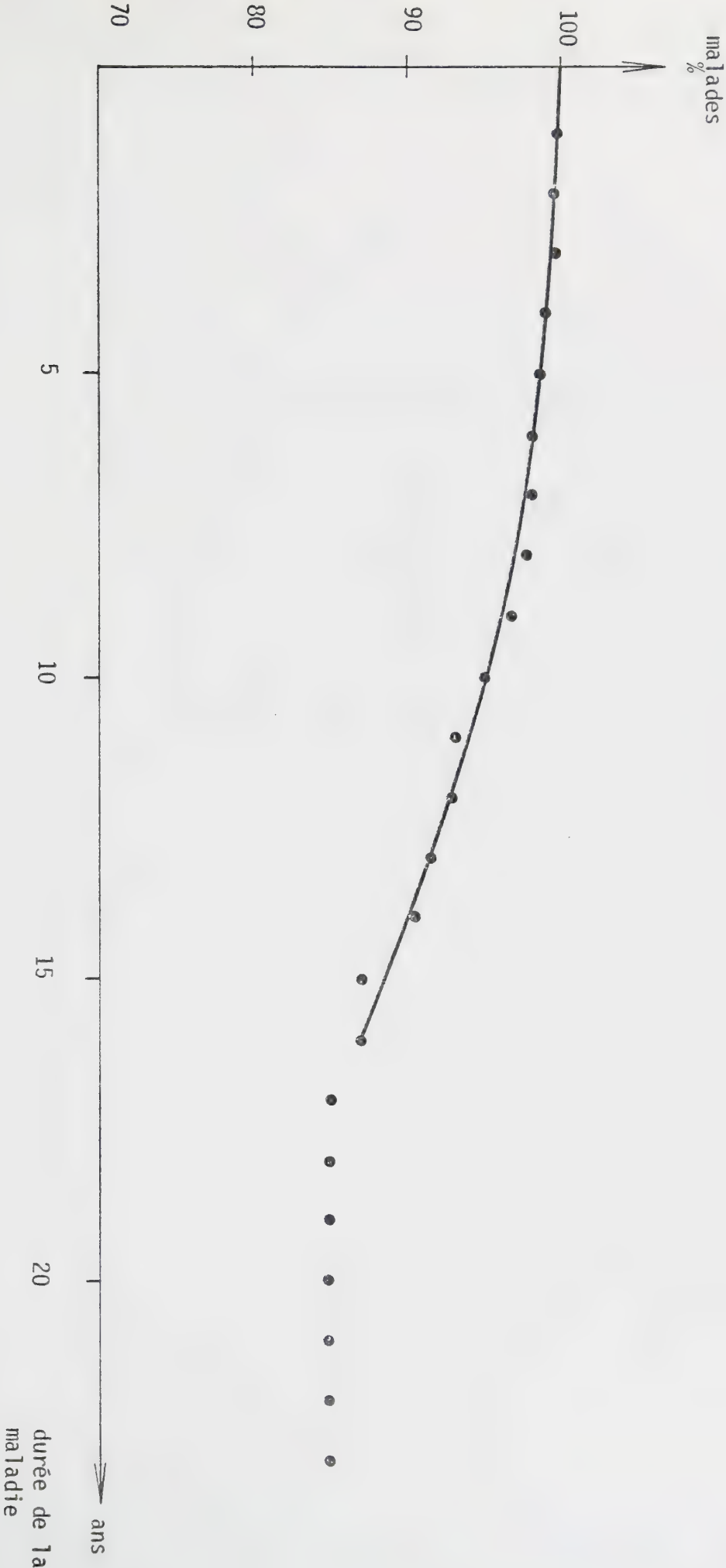


TABLEAU V - 10- : Courbe actuarielle des décès



CHAPITRE VI.

ELEMENTS DU PRONOSTIC.

CHOIX D'UN INDICE DE GRAVITE.

RESPONSABILITE DES POUSSEES ET DE LA
PROGRESSION DANS LA GRAVITE DE LA MALADIE.

INFLUENCE DU SEXE.

INFLUENCE DE L'AGE AU DEBUT.

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SEMEIOLOGIE.

LA PONCTION LOMBAIRE.

LE GROUPE H L A .

LE COMPLEMENT SERIQUE.

CHOIX D'UN INDICE DE GRAVITE.

La recherche des éléments du pronostic implique la définition d'un indice de gravité. Dans une maladie chronique, la qualité, plus que la durée de survie, est importante à considérer. Une attitude (Bonduelle et Albaranes, 1962; Leibowitz et Alter, 1973) est de répartir les malades en combinant le degré d'invalidité atteint et le recul évolutif. Un autre point de vue, simple et réaliste, est de les classer selon qu'ils sont ou non au stade de l'invalidité sévère. Nous opposons donc :

- ceux qui n'en sont PAS ENCORE victimes
- à ceux qui en sont DEJA l'objet.

Les 349 malades ont été répartis selon le degré d'invalidité noté à la date de clôture de l'enquête entre les 3 catégories distinguées au chapitre précédent (nulle, modérée, sévère). Entrent en considération, pour les deux premières, la durée de la maladie, pour la troisième, le délai d'apparition de l'invalidité sévère, quel que soit le recul évolutif dont on dispose par la suite (Tableau VI.1). On définit ainsi :

- des formes à marche lente, ou "bénignes", lorsque l'invalidité est nulle au terme d'un minimum de 10 ans d'évolution, ou modérée à 15 ans;
- des formes "intermédiaires", à invalidité nulle ou modérée, lorsque le recul évolutif est insuffisant pour autoriser une appréciation valable de la gravité de la maladie;

TABLEAU VI.1.

DEFINITION D'UN INDICE DE GRAVITE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

INVALIDITE PERIODE DE TEMPS (ans)	NULLE (niveaux 0 et 1 de Mac Alpine)	MODEREE (niveaux 2 et 3)	SEVERE (niveaux 4, 5, 6)
< 5	1	6	11
5 - 10	2	7	12
10 - 15	3	8	13
15 - 20	4	9	14
> 20	5	10	15
Période de temps = DUREE DE LA MALADIE			Période de temps = DELAI D'APPARITION INVALIDITE SEVERE

Formes à marche lente ou "bénignes" : cases 3,4,5,9,10

Formes intermédiaires : cases 1,2,6,7,8

Formes à marche suraiguë : case 11

aiguë : case 12

subaiguë : case 13

habituelle : cases 14 et 15.

TABLEAU VI.2.

REPARTITION DES 349 MALADES SELON L'INDICE DE GRAVITE

INVALIDITE ANS			
	NULLE	MODEREE	SEVERE
< 5	76	37	29
5 - 10	48	28	27
10 - 15	15	20	19
15 - 20	9	15	7
> 20	4	7	8

— des formes à marche "suraiguë", "aiguë", "subaiguë", ou "habituelle", selon que l'invalidité sévère a été constatée respectivement en moins de 5 ans, en 5 à 10 ans, en 10 à 15 ans et en plus de 15 ans d'évolution.

Le tableau VI.2 montre la répartition des 349 malades selon cette classification. Elle se résume ainsi :

Formes	N = Nombre de malades	N/349 (%)
bénignes	50	14,3
intermédiaires	209	59,9
suraiguës	29	8,3
aiguës	27	7,7
subaiguës	19	5,4
habituelles	15	4,3

La place des formes dites "bénignes" est loin d'être négligeable et ce fait a d'autant plus de valeur que le degré de certitude diagnostique qui les affecte (70% de certaines, 20% de probables, 10% de possibles) est supérieur à la moyenne dans notre série.

RESPONSABILITE DES POUSSEES
ET DE LA PROGRESSION DANS LA
GRAVITE DE LA MALADIE.

L'étude du NOMBRE moyen de poussées dans la phase rémittente en fonction de l'indice de gravité pour les 285 malades concernés est surprenante :

	Bénigne	Inter- médiaire	Sur- aiguë	Aiguë	Sub- aiguë	Habit.
Nombre de poussées						
moyenne	4,1	2,4	2,2	3	2,8	2,2
écart-type	(2,7)	(1,8)	(1,6)	(2,2)	(2,2)	(1,0)
Nombre de malades	46	174	16	18	16	15

($p < 0,001$ à l'analyse de variance).

Est-ce à dire que plus élevé est le nombre des poussées, meilleur est le pronostic ? Une interprétation plus sage est que le nombre des poussées n'influe pas de façon significative sur l'invalidité définitive. Nous rejoignons là l'opinion de Fog et Linnemann (1970). Mais, contrairement à eux, nous croyons que le DELAI séparant les deux premières poussées est d'une haute incidence pronostique : sa brièveté est de mauvais augure; cela reste vrai pour les poussées suivantes.

	Bénigne	Inter- médiaire	Sur- aiguë	Aiguë	Sub- aiguë	Habit.
Délai "P ₁ P ₂ " (ans)						
moyenne	6,2	2,1	0,9	2,4	3,7	6,6
écart-type	(5,6)	(1,9)	(1,0)	(1,3)	(3,5)	(5,8)
Nombre de malades	42	109	9	15	11	10

(p << 0,001 à l'analyse de variance).

La part relative des poussées et de la progression dans la sévérité d'ensemble de la maladie peut encore être appréhendée par la confrontation de la "classification évolutive" à l'indice de gravité.

	Bénigne	Inter- médiaire	Sur- aiguë	Aiguë	Sub- aiguë	Habit.
Rémittentes 202 (%)	20	77	1	0,5	1	0,5
Rémit.-Progr. 83 (%)	6	23	17	20	17	17
A début rémittent 285 (%)	16	61	6	6	6	5
Progressives 64 (%)	6	55	20	14	5	0

Il ne faut pas se laisser abuser par la forte proportion de cas bénins dans les formes rémittentes par rapport à celle des formes rémittentes-progressives. En effet, les cas "intermédiaires" représentent les 3/4 des premières et seulement le 1/4 des secondes; la différence du recul évolutif en est la cause. Il est donc plus juste de regrouper les formes à début rémittent avant de les comparer aux formes progressives : à ce moment-là, la part des cas "intermédiaires" devient voisine dans les deux groupes (3 malades sur 5). Les formes progressives apparaissent ainsi nettement plus défavorables ($\chi^2 = 177$; $p \ll 0,001$), les évolutions suraiguës y étant trois fois plus fréquentes que les bénignes; le rapport s'inverse pour les formes à début rémittent.

La progression reste l'élément redoutable, lorsqu'elle se manifeste secondairement : plus de la moitié des formes rémittentes-progressives atteignent l'invalidité sévère en moins de 15 ans. Cela se confirme si l'on détermine le délai moyen d'apparition de la progression dans les 83 formes rémittentes progressives pour chaque classe de gravité.

	Bénigne	Inter- médiaire	Sur- aiguë	Aiguë	Sub- aiguë	Habit.
Délai apparition progression (ans)						
moyenne	10,6	4,3	1,7	6,0	8,4	13,3
écart-type	(3,7)	(3,4)	(1,1)	(3,9)	(3,4)	(6)
Nombre de malades	5	19	14	17	14	14

($p \ll 0,001$ à l'analyse de variance).

Il est donc clair que la sévérité de la Sclérose en plaques dépend beaucoup plus de la "progression" que des poussées.

INFLUENCE DU SEXE.

Connaissant l'absence d'incidence du sexe sur le profil évolutif et sur le rythme d'apparition de l'invalidité, il n'est pas étonnant qu'il n'en ait aucune sur l'indice de gravité ($X^2 = 0,093$). On peut y voir un argument supplémentaire en faveur de l'absence de relation entre la grossesse et la gravité d'ensemble de la maladie.

Les données de la littérature à ce sujet sont contradictoires : pour Müller (1949) et Mac Alpine (1961), la maladie serait plus sévère chez l'homme; pour Leibowitz et Alter (1973), elle le serait plus chez la femme sans que la différence ait de valeur significative.

INFLUENCE DE L'AGE AU DEBUT.

Par son impact sur le déclenchement de la progression et de l'invalidité, l'âge au début a une haute valeur pronostique : plus la maladie commence tard, plus elle évolue rapidement.

	Bénigne	Inter- médiaire	Sur- aiguë	Aiguë	Sub- aiguë	Habit.
Age au début (ans)						
moyenne	27,6	31,7	35,7	34,1	29,2	26,6
écart-type	(7,0)	(10,4)	(10,3)	(9,2)	(7,2)	(11,4)
Nombre de malades	50	209	29	27	19	15

($p < 0,001$ à l'analyse de variance).

Les formes "BENIGNES" se recrutent donc chez le sujet jeune. Elles ont été largement mises en honneur ces dernières années (Mac Alpine, 1961; Lehoczky et coll., 1963; Bonduelle, 1967; Mac Kay et Hirano, 1967) et inspirent plusieurs commentaires :

- Le qualificatif de "bénin" est utilisé si l'invalidité est nulle, voire modérée, après 10 ou 15 ans d'évolution. Mais ce délai est relativement court dans une maladie qui, en moyenne, prive ses victimes de leur autonomie en 18 ans. Une telle définition ne présage en rien de l'apparition ultérieure de l'invalidité et certains malades, actuellement classés comme bénins, le seront alors comme "habituels", voire "subaigus". Les révisions quinquennales effectuées par Mac Alpine sur des cas initialement bénins sont à cet égard éloquentes. Il n'est pas question de nier l'existence de formes réellement bénignes, voire abortives, mais de souligner que, sous le vocable de "bénin", sont rangés des tableaux

à marche lente, nous serions tentés de dire "à malignité retardée", et même "apparemment retardée" : le retard n'existe que dans l'histoire de la maladie et malheureusement pas dans la vie du malade.

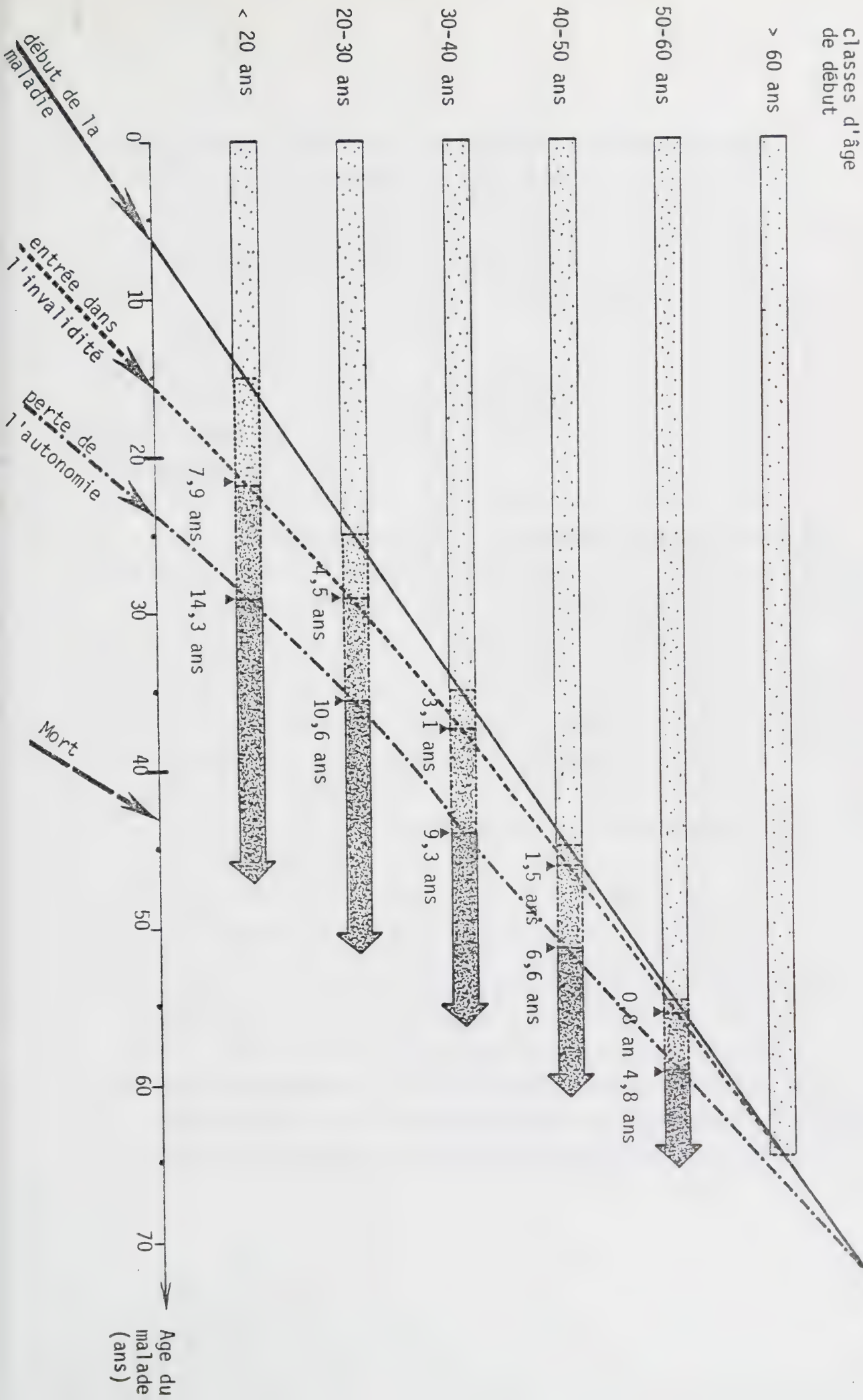
— Nous voulons aussi attirer l'attention sur le fait suivant : s'il est vrai que les sujets jeunes ont l'apanage des formes bénignes et deviennent invalides plus lentement que la moyenne, le tableau VI.3 illustre qu'ils le sont à un âge plus précoce que leurs aînés. La durée relative occupée par la maladie dans leur vie est maximum; pour l'intéressé, une "malignité tardive" n'est-elle pas préférable à une "bénignité précoce" ?

— Notons enfin que si les formes bénignes se caractérisent par l'absence d'invalidité résiduelle, elles ne sont pas nécessairement silencieuses et l'on pourrait évoquer à ce propos le concept des formes multirécidivantes bénignes chères à Bériel.

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SEMEIOLOGIE.

Sur un plan statistique pur, l'atteinte des "fibres longues" et des voies cérébelleuses tend, au cours de l'évolution, à augmenter, alors que celle des nerfs crâniens, optiques y compris, tend à diminuer. En réalité, ces modifications sont modestes : elles se manifestent lorsqu'on compare les poussées en fonction de leur qualification, mais non selon leur numéro d'ordre ou leur délai d'apparition par rapport au début de la maladie (ANNEXE VI.1 à la fin de ce chapitre):

TABLEAU VI -3- : Avenir fonctionnel et vital d'un malade atteint de sclérose en plaques en fonction de l'âge de début



Le groupe des poussées pures et des poussées avec séquelles non aggravantes s'oppose alors à celui des poussées avec séquelles inaugurales ou aggravantes et des poussées inaugurales de la progression. A ce second groupe peut être rattaché le début de la phase progressive.

Pour un cas individuel, la séméiologie est-elle suffisamment protéiforme pour laisser espérer qu'à certains modes de présentation de la maladie s'attache un pronostic particulier ? Nous avons confronté la séméiologie de la première poussée et celle du début des formes progressives à l'indice de gravité (ANNEXE VI.2). Aucune corrélation solide n'apparaît. Par exemple, la névrite optique rétro-bulbaire, présente dans 71 des poussées inaugurales (25%) et de façon isolée dans 47 cas (16%) – chiffres voisins de ceux de Leibowitz et Alter (1973) –, n'a pas un pronostic meilleur que celui de l'atteinte des membres inférieurs, pourtant de mauvaise réputation. La même observation peut être faite pour l'atteinte du tronc cérébral.

Le clinicien ne peut donc pas compter sur la séméiologie initiale pour établir un pronostic valable. Par contre, en cours d'évolution, le risque d'introduction et d'aggravation des séquelles, ou celui d'amorce de la phase progressive, est plus grand en cas d'atteinte des fibres longues ou des voies cérébelleuses. Ce fait trouve logiquement son explication dans le volume occupé au sein du système nerveux central, nettement plus important pour ces

voies que pour les formations du tronc cérébral ou les nerfs optiques. Elles seraient ainsi statistiquement plus susceptibles d'être frappées par une nouvelle lésion venant compliquer la première, dont on a tout lieu de penser qu'elle n'est jamais parfaitement résolutive (*locus minor resistentiae* d'Oppenheim).

LA PONCTION LOMBAIRE .

La description de la Ponction Lominaire dans la Sclérose en plaques a fait l'objet de nombreux travaux (cf. revue générale de Tourtelotte, 1970; Mac Alpine et coll., 1972) et de contributions françaises de premier plan (Castaigne et coll., 1971, 1972; Schuller et coll., 1973; Aimard et coll., 1976). Aussi nous attacherons-nous surtout aux corrélations pronostiques que permet son étude dans notre série.

Le résultat de 402 ponctions lombaires a été enregistré, mais nous nous limitons délibérément à l'étude de la première ponction lominaire, ce qui correspond à 298 malades (85,4% de notre série); ce choix permet de rester dans le domaine des "échantillons indépendants" autorisant l'application des tests statistiques utilisés jusqu'ici. Enfin, dans un but d'homogénéité, nous ne présentons que les résultats des 141 ponctions lombaires comportant une analyse des gammaglobulines; les valeurs observées pour la cytologie et la protéinorachie ne se trouvent

pas modifiées par cette restriction. Nos données sont vraisemblablement peu influencées par les traitements en cours :

- les corticoïdes sont signalés dans seulement 33 cas : ce chiffre peut être inférieur à la réalité, étant donnée la banalité d'une telle prescription dans la maladie;
- l'Azathioprine, dans 11 cas, chiffre dont nous sommes assuré de l'exactitude.

Les résultats de la première Ponction Lominaire.

Ils figurent en détail et à la fin de ce chapitre (ANNEXE VI.3) :

- une pléiocytose dépassant 5 éléments blancs/mm³ est rencontrée dans 34% des cas;
- la protéinorachie et l'albuminorachie se situent à la limite supérieure de la normale;
- le taux des gammaglobulines, ainsi que leur rapport aux protéines totales, sont en moyenne élevés de façon significative;
- le caractère oligoclonal du profil électrophorétique est un signe précieux, mais rare, fait déjà souligné par Castaigne et coll. (1972).

Corrélations cliniques.

Les éléments significatifs sont les suivants (ANNEXE VI.4) :

- La pléiocytose est un peu plus marquée pendant les poussées que en dehors de celles-ci. Elle semble assez stable au cours du temps : dans notre série, elle ne s'abaisse qu'à partir de la huitième année; encore

la corticothérapie plus ou moins régulière qu'ont la plupart des malades intervient-elle au moins en partie dans cette chute.

- La protéinorachie totale est d'une remarquable stabilité : le seul paramètre qui l'influence est le sexe ... Elle est en effet plus élevée chez l'homme. Il s'agit d'un fait classique déjà signalé par Wütrich en 1963 (cité par Castaigne et coll., 1971, et retrouvé par ces mêmes auteurs), et d'interprétation délicate ... Doit-on le mettre en parallèle avec la fréquence relativement moindre de la maladie dans le sexe masculin ?

- L'albuminorachie évolue parallèlement à la protéinorachie.

- Les gammaglobulines ne se modifient pas en fonction de l'ancienneté de la maladie et, lors des poussées, la pléiocytose relative ne s'accompagne pas d'une sécrétion accrue d'immunoglobulines. Elles sont plus élevées dans les formes à début tardif et plus encore à la phase progressive. Nous retrouvons une notion classique soulignée récemment par Aimard et coll. (1977).

- Quant au rapport $\gamma G/PT$, il suit fidèlement les variations induites par ses deux composants.

Une interprétation synthétique de ces résultats est prématurée. Ils n'apportent pas d'arguments décisifs à l'appui de la théorie séduisante proposée par Schuller et coll. (1973), selon laquelle les premières années de la maladie seraient marquées par des épisodes de pléiocytose, accompagnée de sécrétion d'immunoglobulines et le stade tardif par une sécrétion permanente d'immunoglobulines avec élévation de l'albumine mais sans pléiocytose.

Corrélations avec l'indice de gravité.

Le nombre des éléments blancs et la protéinorachie n'ont aucune valeur pronostique; cela a été vérifié sur l'ensemble des 298 malades.

Une élévation des gammaglobulines ou du rapport yG/PT a une signification défavorable; cette dernière est-elle propre à ces signes ou seulement secondaire au fait qu'ils sont eux-mêmes liés à un âge de début tardif et à la progression ? Nos effectifs ne permettent pas de trancher.

LE GROUPAGE H L A .

Nous disposons de ce renseignement pour 64 malades et les résultats en figurent dans l'ANNEXE VI.6. Le fait dominant et d'ailleurs classique est la représentation élevée des groupes A3 et B7 :

- A3 chez 13 malades;
- B7 chez 11 autres;
- A3 et B7 chez 10 autres.

Des effectifs aussi réduits n'autorisent pas de corrélation statistiquement valable et nous ne présentons la répartition des malades en fonction de l'indice de gravité qu'à titre documentaire :

	Bénin	Inter- médiaire	Suraigu	Aigu	Subaigu	Habit.
Groupe						
A3	1	9	1	0	0	2
B7	1	4	3	1	1	1
A3+B7	3	4	1	2	0	0

LE COMPLEMENT
SERIQUE .

L'hypocomplémentémie a été définie et décrite par Trouillas et coll. (1976) et a fait l'objet de la thèse de Moindrot (1975). Les résultats de ce dosage nous ont été communiqués par l'auteur pour 78 malades et se répartissent ainsi :

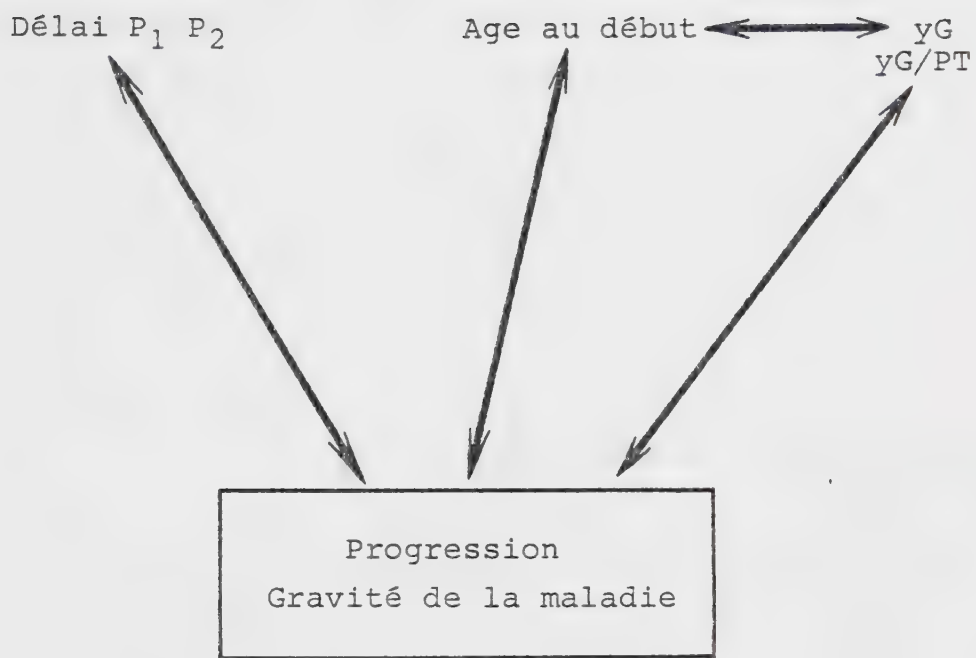
- Normocomplémentaires :	30
- Hypocomplémentaires (baisse du facteur C3) :	20
- Baisse isolée du facteur properdinique B ou C3 proactivateur (C3 PA) :	25
- Baisse isolée de l'activité hémolytique totale (C H 50) inférieure à 40 unités :	3

Aucune corrélation à valeur statistique ne se dégage entre ces trois premières catégories et le sexe du malade, l'âge au début, le profil évolutif; il en est de même pour la répartition des malades selon l'indice de gravité :

	Bénin	Inter- médiaire	Suraigu	Aigu	Subaigu	Habit.
Normoc.	3	16	2	4	4	1
Hypoc.	4	11	1	2	2	0
Baisse C3 PA	3	16	3	1	1	1

Ainsi, force est de reconnaître que le médecin dispose de peu de cartes dans son jeu pour tenter d'établir de façon précoce et valable le pronostic, c'est-à-dire prévoir l'instauration de la progression. Certaines correspondent à des paramètres si étroitement liés (l'âge au début, le taux des gammaglobulines et le rapport $\gamma G/PT$), que l'on se demande si elles n'en constituent pas une unique. Par contre, il en est une qui se détache : le délai séparant les deux premières poussées de la période rémittente.

Il reste que, dans une maladie aussi "individualiste" que la Sclérose en plaques, la pratique quotidienne apprend à ne pas inférer de ce qui est vrai du grand nombre pour le cas concret.



ANNEXE DU CHAPITRE VI.

ANNEXE VI.1 SEMEIOLOGIE FONCTIONNELLE DES POUSSEES
ET DE L'ENTREE DANS LA PROGRESSION.

Légende : M I = Troubles de la marche
 M S = Gêne des membres supérieurs
 S S = Troubles sensitifs subjectifs
 S P = Troubles sphinctériens
 V I = Troubles visuels (névrite optique
 rétro-bulbaire)
 T C = Troubles par atteinte du tronc
 cérébral : diplopie, vertiges,
 dysarthrie ...

Une étude identique a été réalisée en se plaçant du point de vue topographique. Les résultats en sont superposables à ceux obtenus par l'abord fonctionnel.

PRESENTATION FONCTIONNELLE DES POUSSEES .

I. GLOBALEMENT.

Nombre de poussées	837
Proportion (en %) de poussées monosymptomatiques	44,5
Nombre de poussées (en %) avec atteinte des	
M I	48
M S	28
S S	46
S P	10
V I	22
T C	24

II. LES POUSSEES INAUGURALES DE LA MALADIE.

	Les 289 poussées d'ordre 1		Les 150 mono- symptomatiques	
	N= Nombre	N/289 %	N= Nombre	N/289 %
avec atteinte des				
M I	125	43	30	10,4
M S	71	25	8	2,8
S S	130	45	34	11,8
S P	18	6	1	0,3
V I	71	25	47	16,3
T C	75	26	30	10,4

III. EN FONCTION DE LEUR NUMERO D'ORDRE.

Numéro d'ordre	1	2	3	4	5	6 et plus
Nombre de poussées	289	211	137	76	40	84
(%) monosymptomatiques	52	44	40	33	35	43
(%) avec atteinte des						
M I	43	47	51	55	65	61
M S	25	27	35	30	25	26
S S	45	47	42	53	48	43
S P	6	13	11	13	5	14
V I	25	20	25	22	13	19
T C	26	22	30	18	28	18

IV. EN FONCTION DE LEUR DELAI D'APPARITION
PAR RAPPORT AU DEBUT DE LA MALADIE.

Délai (ans)	2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-16	16-20
Nombre de poussées	463	102	81	64	61	34	21
(%) avec atteinte des							
M I	43	55	50	51	62	50	52
M S	27	25	33	28	23	32	14
S S	46	43	40	56	44	41	66
S P	8	13	11	4	15	14	9
V I	24	22	18	18	19	12	9
T C	26	21	24	18	26	17	14

V. EN FONCTION DE LEUR QUALIFICATION.

Qualification	Pures	Avec séquelles			de la progression	
		inau- gurales	non ag- gravantes	aggra- vantes	inau- gurales	ulté- rieures
Nombre de poussées	544	113	83	37	38	14
(%) avec atteinte des						
M I	37	68	60	73	95	43
M S	22	32	40	49	47	21
S S	49	44	36	32	42	7
S P	4	24	7	24	45	21
V I	21	29	24	30	5	14
T C	27	12	22	16	24	50

VI. SEMEIOLOGIE INITIALE DE LA PROGRESSION.

	Formes rémittentes progressives	Formes progressives
Nombre de malades	82	64
Proportion (en %) de cas monosymptomatiques		40,5
Proportion (en %) de cas avec atteinte des		
M I	82	81
M S	35	28
S S	37	31
S P	38	25
V I	6	6
T C	22	11

ANNEXE VI.2 CONFRONTATION DE LA SEMEIOLOGIE DES
POUSSEES INAUGURALES ET DE L'ENTREE DANS
LA PROGRESSION A L'INDICE DE GRAVITE .

Répartition (en %) de chaque type d'atteinte fonctionnelle dans les différentes classes de gravité.

1) pour les 289 poussées d'ordre 1 :

	Bénigne	Inter- médiaire	Suraiguë	Aiguë	Subaiguë	Habituelle
M I	15	60	6,5	7	4	7
M S	10	74,5	3	7	3	3
S S	21	64,5	7,5	3	1,5	2,5
S P	5,5	50	11	16,5	5,5	11
V I	17	65	3	5,5	7	3
T C	12	66,5	5,5	6,5	6,5	2,5

2) pour les 150 poussées monosymptomatiques d'ordre 1 :

	Bénigne	Inter- médiaire	Suraiguë	Aiguë	Subaiguë	Habituelle
M I	13,5	43,5	6,5	10	6,5	20
S S	26,5	56	12	3	0	3
V I	13	66	2	6,5	10,5	2
T C	13,5	53,5	10	10	6,5	6,5

(L'atteinte des membres supérieurs et les troubles sphinctériens sont en nombre trop restreint pour autoriser une étude valable)

3) pour les 64 formes progressives :

	Bénigne	Inter- médiaire	Suraiguë	Aiguë	Subaiguë	Habituelle
M I	6	53	20,5	15	6	0
M S	10,5	47,5	21	16	5,5	0
S S	0	62	24	9,5	5	0
S P	6	59	17,5	17,5	0	0

(L'atteinte visuelle ou du "tronc cérébral" est en nombre trop restreint pour autoriser une étude valable)

ANNEXE VI.3 LES DONNEES DE LA PONCTION LOMBAIRE
(141 malades)

1. Nombre d'Eléments Blancs par mm^3 (cellule de Nageotte).

Distribution d'allure exponentielle :

EB/ mm^3	Nombre de malades (%)
≤ 1	38
2	11
3	10
4	8
5	3
6-10	17
11-20	7
21-50	4
51-100	3
> 100	0

médiane à 2,5 EB/ mm^3

moyenne à 5,65 EB/ mm^3 .

2. Dosage des Protéines Totales.

(méthode : néphélométrie. Acide trichloracétique.

Valeur normale du laboratoire : ≤ 400 mg/l.)

moyenne = 430 mg/l.
(± 190)

répartition :

Protéines totales (mg/l.)	Nombre de malades (%)
< 400	49,5
400-500	22
500-1000	27,5
> 1000	1,5

3. Dosage de l'Albumine.

(méthode : immuno néphélobimétrie;

valeur normale : $\leq$ 240 mg/l.).moyenne = 261 mg/l. ($\pm$ 122)

4. Dosage des Gammaglobulines.

(méthode : immuno néphélobimétrie;

valeur normale : $\leq$ 40 mg/l.).moyenne = 63,3 mg/l. ($\pm$ 47,7)

.répartition :

Gammaglobulines (mg/l.)	Nombre de malades (%)
< 40	34
40-50	16,5
50-60	8,5
60-80	13,5
80-100	13
> 100	15

.Corrélation aux Protéines Totales :

Protéines Totales (mg/l.)	<400	400-500	500-1000	>1000
Gammaglobulines (mg/l.)	39,7	59,9	103,8	140,5
Nombre de malades	69	31	39	2

(p $\ll$ 0,001 à l'analyse de variance)..Corrélation au nombre d'Eléments Blancs/mm³ :

(moyenne) : non significative.

5. Rapport Gammaglobulines sur Protéines Totales.

(normale du laboratoire : 7 - 10%)
 .moyenne = 14,34 ($\pm$ 7,34)

.distribution :

yG/PT (%)	Nombre de malades (%)
< 8	17
8-10	10
10-12	19,5
12-14,5	13,5
14,5-20	24
> 20	16

6. Electrophorèse sur gel de polyacrylamide

(technique d'Ornstein-Davies; cf. Seneterre et coll., 1974).

Profil oligoclonal : 30 cas (21,3%)
 dont 1 sur 3 avec plus de 2 clones.

ANNEXE VI.4. LA PONCTION LOMBAIRE.
CORRELATIONS CLINIQUES.

Légende.

EB = nombre d'éléments blancs par mm³.
PT = protéines totales en mg/litre.
yG = gammaglobulines en mg/litre.
yG/PT = rapport gammaglobulines sur
protéines totales, en %.
Alb = albumine en mg/litre.

Analyse statistique.

Les tests statistiques utilisés sont indiqués dans chaque tableau.

Etant donnée la distribution de type exponentiel pour les éléments blancs, la comparaison des répartitions – et donc des médianes – est préférable à celle des moyennes par les tests basés sur la loi de Gauss.

NS = non significatif

1. CORRELATIONS AVEC L'AGE AU DEBUT DE LA MALADIE.

	Age au début (ans)			Analyse de variance
	<20	20-40	>40	
Nombre de malades	15	93	33	
EB (moyenne)	6,2	5,5	5,8	NS
PT	450	400	410	NS
yG	53	59	81	$p \approx 0,05$
yG/PT	12	13,8	16,9	$p \approx 0,05$
Alb	310	243	288	NS

2. CORRELATIONS AVEC LE SEXE.

	Hommes	Femmes	Test de Student
Nombre de malades	54	87	
EB (moyenne)	5,5	5,7	NS
PT	440	380	$p < 0,01$
yG	59	66	NS
yG/PT	12,5	15,5	$p < 0,01$
Alb	300	240	$p \approx 0,01$

3. CORRELATIONS AVEC LE DELAI PAR RAPPORT AU DEBUT DE LA MALADIE.

	Délai (ans)						Analyse de variance
	2	2-4	4-6	6-8	8-10	10	
Nombre de malades	68	25	12	11	6	19	
EB (médiane)	2,8	3,5	3,5	3,5	1,5	1,5	-
PT	400	410	430	410	420	400	NS
yG	56	78	77	76	35	63	NS
yG/PT	12,5	16,6	16,3	16,6	13	15,6	NS
Alb	277	249	275	273	138	239	NS

4. CORRELATIONS EN FONCTION DU STADE EVOLUTIF DE LA MALADIE (Phase des poussées pures; des poussées avec séquelles; de la progression).

	"PP"	"PS"	"PR"	Analyse de variance
Nombre de malades	67	26	49	
EB (médiane)	3,5	2,5	2	-
PT	410	410	400	NS
yG	50	61	83	$p < 0,001$
yG/PT	11,5	14,4	18,2	$p < 0,001$

5. CORRELATIONS EN FONCTION DE LA RELATION AVEC UNE POUSSEE.

	PL faite pendant une poussée		Test de Student
	oui	non	
Nombre de malades	81	61	
EB (médiane)	3,2	1,7	-
PT	420	390	NS
yG	57	71	NS
yG/PT	12,5	16,7	$p \approx 0,001$
Alb	279	239	NS

ANNEXE VI.5. LA PONCTION LOMBAIRE.

CORRELATIONS AVEC L'INDICE DE GRAVITE.

	Classes de gravité						Analyse de variance
	Bén.	Inter.	Sur.	Aigu	Sub.	Hab.	
Nombre de malades	11	105	12	5	5	3	
EB (moyenne)	6,8	5,5	5,3	7	4,9	2,8	NS
PT	400	400	420	380	430	410	NS
yG	37	59	105	75	102	61	$p < 0,05$
yG/PT	12	13,5	19,5	19	20	14,5	$p < 0,025$
Alb	198	272	214	286	252	241	NS

ANNEXE VI.6. GROUPES H L A DE 64 MALADES.

Locus A	Nombre de malades (%)	
	CTS Lyon ⁽¹⁾ (341 sujets)	S E P (64 malades)
A1	21,7	21,8
A2	51,9	31,2
A3	23,1	36
A9 (AW23, AW24)	22,8	26,6
A10 (A25, A26)	7,6	11
A11	14,6	15,6
A28	8,2	4,6
AW29	12,3	9,4
AW30, AW31 (AW19,2)	9,6	17,2
AW32	8,5	3,2
AW33 (AW19,6)	-	0
A18	-	1,6
"Blank"	18,4	21,8

(1) Centre de Transfusion Sanguine de Lyon.
Renseignements tirés de la thèse de J. Moindrot.

Locus B	Nombre de malades (%)	
	CTS Lyon ⁽¹⁾ (341 sujets)	S E P (64 malades)
B5	15,8	20,4
B7	21,7	32,8
B8	17,8	18,8
B12	29,3	26,6
B13	4,1	6,2
B14	6,7	7,8
BW15	10,5	7,8
BW16 (BW38, BW39)	4,1	0
BW17	8,2	0
BW18	7,6	7,8
BW21	7,0	9,4
BW22	3,8	4,6
BW27	7,0	6,2
BW35 (W5)	21,9	21,8
BW37 (TY)	-	0
BW40 (W10)	9,6	6,2
BW41	-	0
"Blank"	22,2	23,4

CHAPITRE VII.

EXPERIENCE PERSONNELLE DU TRAITEMENT
PAR L'AZATHIOPRINE.

Véritable urgence médicale, l'utilité pendant les poussées de la corticothérapie intensive associée au repos est désormais bien admise. Son inefficacité en cure continue sur la prévention des poussées ou le déroulement de la phase progressive l'est aussi (Millar et coll., 1967; revue générale de Mac Alpine et coll., 1972). Une cortico-dépendance n'est signalée que 7 fois dans notre série (2%), uniquement dans les premières années de formes progressives rapidement évolutives.

Si les corticoïdes agissent sur la composante inflammatoire, nette surtout au début de la maladie, ils n'ont aucune influence sur son génie évolutif, pour lequel de nombreux arguments plaident en faveur d'un processus immunitaire. Ainsi se justifie l'essai des thérapeutiques immuno-suppressives, dont la paternité revient à Aimard et Girard (communication devant la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 1962). A ce jour, très peu d'études portant sur l'analyse des résultats d'ensemble de ce type de traitement au long cours ont été publiées. Les plus significatives sont celles de Oger et Sabouraud (1974), Sigwald et coll. (1973) et Frick et coll. (1974). Nous présentons les résultats de l'expérience acquise en 10 ans dans le service; elle a fait l'objet d'une communication préliminaire devant la Société de Neurologie en juin 1977.

En 1966, Aimard et coll. pouvaient faire état d'une série de 30 cas de Sclérose en plaques soumis à une cure de Cyclophosphamide. Ce travail, entièrement original, est, croyons-nous, le premier de tous ceux entrepris sur la thérapeutique immuno-suppressive dans la Sclérose en plaques. Les résultats, consignés dans la thèse de Lejars ⁽¹⁾, portaient sur 30 cas traités un mois, suivis 2 ans et demi, et avaient été jugés intéressants. Depuis 1967, le Cyclophosphamide, abandonné pour ses inconvénients bien connus, a été remplacé par l'Azathioprine ou Imurel[®].

La dose habituelle d'Aziothioprine employée a été de 150 mg par jour. Les difficultés de tolérance ont amené dans de rares cas à utiliser une dose moindre de 100 mg. Une surveillance hématologique régulière a été exercée, quelle que soit l'ancienneté du traitement et son apparente tolérance. Les chiffres d'alerte, pouvant amener à une suspension temporaire du traitement ont été : 3.500.000 pour les hématies, 4.000 pour les leucocytes, avec 40% de polynucléaires neutrophiles, 40.000 pour les plaquettes. Aucun traitement à tolérance incertaine n'a été repris ou maintenu.

L'immuno-suppression n'a été mise en oeuvre que dans les formes "certaines" et faisant preuve d'évolutivité soit par la fréquence des poussées soit par l'aggravation fonctionnelle régulière. Elle a ainsi été entreprise habituellement à la troisième poussée, jamais lors de la première.

(1) Thèse Médecine - Lyon - 1966.

Le nombre des cas dont il est fait état (77 observations) est relativement restreint pour deux raisons principales : certains malades sont hospitalisés lors d'une première manifestation ou d'une aggravation, mais ne sont pas suivis régulièrement en consultation; l'ensemble de l'équipe du service n'a pas eu systématiquement recours à cette thérapeutique en raison de l'incertitude de son action face à ses risques potentiels. Cette attitude permet en contre-partie de disposer d'un nombre important de malades non soumis à l'immuno-suppression et qui constituent ainsi un véritable lot témoin observé conjointement.

Signalons qu'il n'y a jamais eu de traitement corticoïde continu, mais seulement une cure occasionnelle en cas de nouvelle poussée sous immuno-suppression (traitement dégressif schématique : 30 mg de Prednisolone le premier mois, 15 mg le deuxième mois, 15 mg un jour sur deux le troisième mois).

Une INTOLERANCE au traitement a conduit à son interruption définitive dans 12 cas : 4 malades ont présenté un incident hématologique (2 anémies avec agranulocytose, 2 thrombopénies avec syndrome hémorragique); un autre a vu apparaître une phlébite des membres inférieurs peu après l'instauration du traitement; 4 autres se sont plaints de troubles digestifs et ont refusé de poursuivre la médication. Dans 3 cas, l'interruption n'obéissait pas à une raison valable. Les incidents sont survenus presque toujours dès le début; ainsi les interruptions sont rares après quelques mois.

Fait essentiel, aucun accident irréversible n'a été noté, et aucun des incidents survenus n'aurait interdit en lui-même la reprise du traitement. Aucune complication infectieuse n'est à déplorer, mis à part un zona. Aucune tumeur ne s'est développée, alors qu'un lymphome est venu compliquer l'évolution d'une Sclérose en plaques de notre série non soumise à l'immuno-suppression. Dans le cas contraire, la relation de cause à effet n'aurait pas manqué d'être soulignée et non la possibilité d'une pathologie de rencontre.

Les résultats observés chez les 65 malades soumis à une immuno-suppression prolongée (5 ans en moyenne) dépendent de la phase de la maladie à laquelle celle-ci a été instaurée.

Chez les 27 malades évoluant sur le mode PROGRESSIF, ce traitement a été un échec. L'aggravation fonctionnelle s'est poursuivie à un rythme, semble-t-il, inchangé et 3 fois l'évolution a été fatale. Encore convient-il de souligner qu'il n'y a pas eu d'aggravation manifeste par le traitement et que, dans bien des cas, il a été instauré en dernier recours dans des formes déjà très, peut-être trop, évoluées.

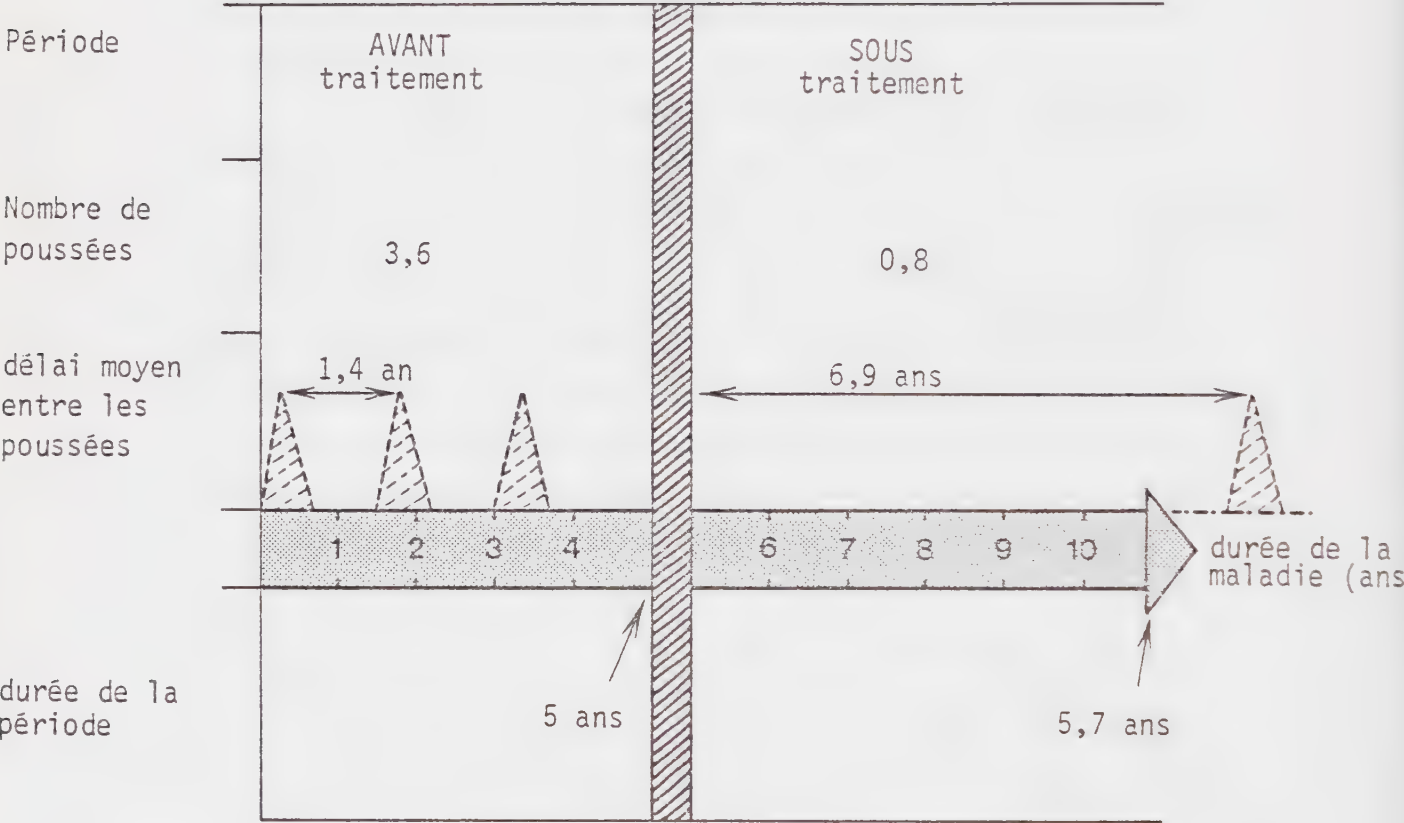
Chez les 38 malades évoluant sur le mode REMITTENT, les résultats sont très différents. Rappelons que le traitement a habituellement été instauré lors de la 5ème année de la maladie, à la 3ème poussée et a été maintenu 5 ans en moyenne. Il s'agit donc de formes à pronostic défavorable puisque le délai séparant les deux premières poussées est bref (1,4 an). Dans notre série, 78 malades non soumis à l'immuno-suppression

ont évolué sur le mode rémittent pendant au moins 5 ans et ont un recul évolutif total atteignant 10 ans; ils constituent le lot de comparaison. Malades traités et témoins se distinguent par les faits suivants :

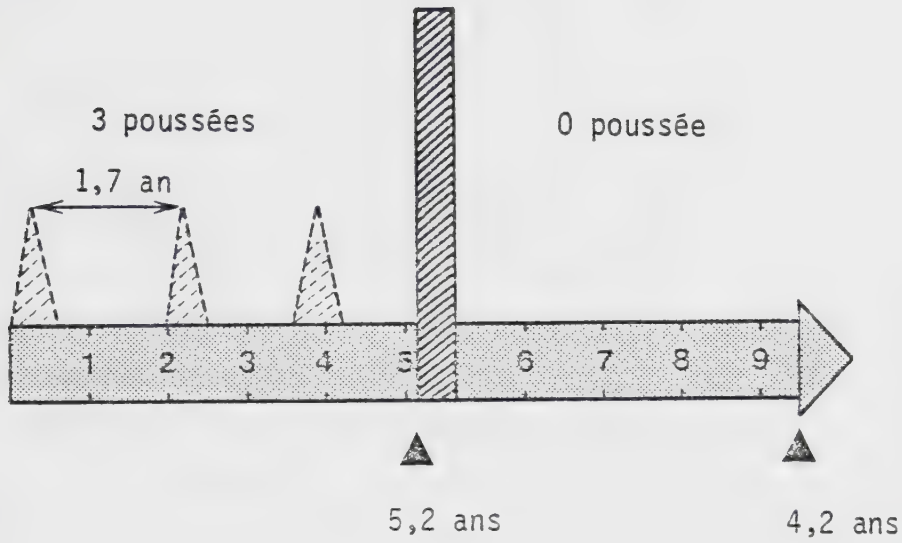
- L'entrée secondaire dans la phase progressive n'apparaît que chez 3 malades traités (7,8%) contre 28 témoins (36%). La différence est significative ($\chi^2 = 10,23$; $p < 0,01$).
- Pour les malades restés en phase rémittente, le niveau d'invalidité ne s'est aggravé que chez 6 des 35 traités (17%) contre 13 des 50 témoins (26%). Que soient en cause des poussées aggravantes ou l'entrée dans la phase progressive, 9 des 38 sujets traités ont vu leur invalidité augmenter (23,5%), contre 41 des 78 témoins (52,5%). La différence est significative ($\chi^2 = 9,44$; $p < 0,01$).
- Pour ces mêmes malades restés en phase rémittente, le rythme de survenue de nouvelles poussées, qui tend à s'accélérer chez les témoins, semble brisé par le traitement (Tableau VII) : pour 18 malades, aucune nouvelle poussée ne s'est produite sous un traitement en cours depuis 4,2 ans en moyenne. Pour les 17 autres, la moyenne est seulement de 1,7 poussée en 7,3 ans, mais chez eux, le délai moyen entre les poussées avant traitement était particulièrement court (1,1 année) et, dans 3 cas, la poussée s'est développée lors d'une interruption temporaire du traitement.

TABLEAU VII : Evolution de 35 FORMES REMITTENTES sous immunosuppression au long cours par l'AZATHIOPRINE

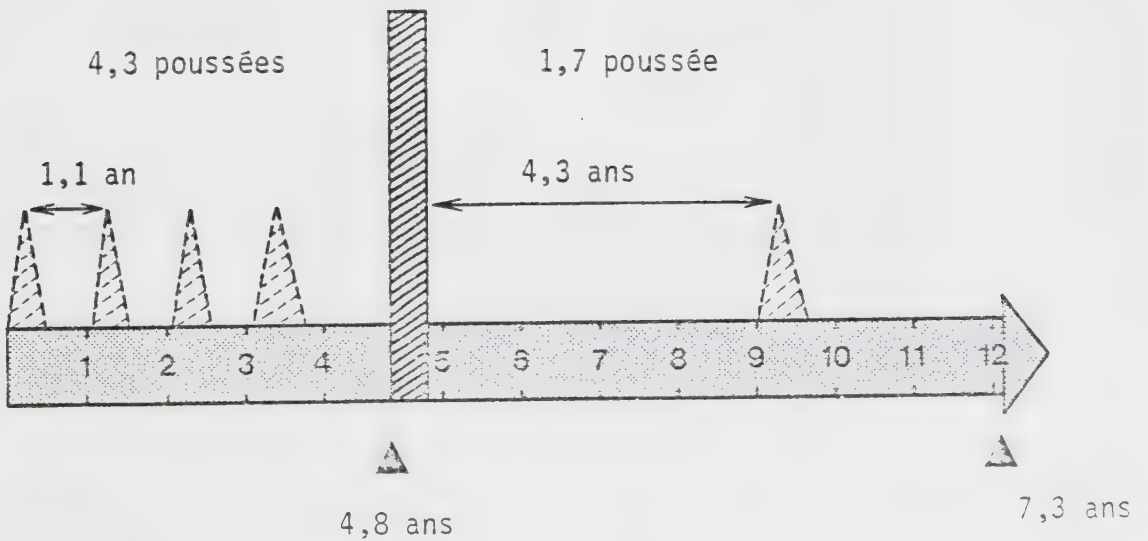
1) L'ensemble des 35 malades



2) Les 18 formes à poussées "bloquées"



3) Les 17 formes à poussées retardées



Le traitement immuno-suppresseur par l'Azathioprine est donc bien toléré et semble, pendant la période rémittente, bloquer, ou à tout le moins espacer, la survenue de nouvelles poussées. Si l'on se réfère à la signification pronostique du délai séparant les poussées, nous détenons peut-être l'arme capable de tenir en respect le génie évolutif de la maladie. Nos observations rejoignent celles de Sabouraud et de Frick. Un argument supplémentaire a été récemment apporté par ce dernier (Frick et coll., 1974). Les malades soumis initialement à une immuno-suppression prolongée par l'Azathioprine et l'ayant interrompue, ont vu les poussées réapparaître avec une fréquence voisine de celle précédant le traitement, au terme d'un délai moyen de 18 mois. Ceci a une valeur de contre-épreuve accréditant l'efficacité de l'immuno-suppression par l'Azathioprine dans la Sclérose en plaques.

Malgré ses contraintes bien connues, il est désormais légitime d'instaurer ce traitement aussi précocement que possible, dès la certitude du diagnostic acquise : l'idéal serait le diagnostic à la première poussée avec instauration ipso facto du traitement; nous ne méconnaissons pas les difficultés pratiques d'une telle attitude.

En l'état actuel, le schéma thérapeutique de la Sclérose en plaques associe, durant la période rémittente, une cure de corticothérapie intensive pendant les poussées et le maintien d'une immuno-suppression prolongée à prétention de véritable prévention.

C O N C L U S I O N .

Nous sommes conscient de n'avoir livré que le fruit d'une réflexion méthodologique encore à ses débuts. Ce travail a permis la mise au point d'un document standardisé décrivant la Sclérose en plaques et l'évolution du cas individuel. Cela a, entre autre, nécessité le choix d'une classification diagnostique, d'une classification du profil évolutif, d'une échelle d'invalidité et d'un indice de gravité. Nous avons tenté de préciser les lois générales, cliniques ou biologiques, qui se dégagent de notre série, les éléments du pronostic et les résultats de la tentative thérapeutique par les immuno-suppresseurs. Nous n'avons pas abordé le volet "archives" que présente ce document par la description analytique détaillée qu'il comporte. Il est et sera d'une grande utilité dans la surveillance de l'évolution. Il autorise l'accès immédiat à n'importe quel symptôme, et nous notons par exemple dans notre série : 22 périphlébites, 4 ptosis palpébraux, 9 névralgies faciales, 26 paralysies faciales périphériques, 4 myokymies faciales, 15 abolitions de réflexes ostéo-tendineux, 4 syndromes parkinsoniens et 12 épilepsies imputables à la maladie, 13 cas de crises paroxystiques, le plus souvent motrices, 13 épisodes d'aggravation transitoire par la température ...

Ce document permet des corrélations entre ses composants élémentaires dont nous n'avons fourni que quelques exemples. Il prévoit l'intégration de programmes complémentaires, capables d'apprécier la valeur de nouveaux protocoles thérapeutiques ou d'examens biologiques, en bénéficiant de la rapidité d'un outil très exigeant mais d'une rare puissance, l'informatique.

R E S U M E .

L'histoire naturelle de la Sclérose en plaques est revue à partir de 349 observations rassemblées dans un même service de neurologie en 15 ans. Il est fait appel à l'Informatique. Les impératifs qui ont présidé à la conception du document sont exposés, en soulignant la difficulté rencontrée pour intégrer le "facteur temps" dans une maladie où tous les secteurs du système nerveux central peuvent être touchés, et régresser de façon variable avant de rechuter.

Une classification diagnostique, tenant compte de la Biologie, est proposée. Les 349 dossiers sélectionnés se répartissent en : 50% de formes CERTAINES, 30% de formes PROBABLES, 20% de formes POSSIBLES. Le contenu des observations a été résumé au cours d'une première lecture, puis répertorié sur un document standardisé intermédiaire et enfin reporté sur le document définitif lorsque la mise au point de celui-ci a semblé achevée. Le recul sur l'ensemble des malades est en moyenne de 9 ans. L'âge de début précoce (31 ans en moyenne) et la prépondérance féminine (60%) plaident en faveur de la représentativité de l'échantillon réuni vis-à-vis de la maladie.

Parmi 100 malades hospitalisés pour la première fois dans le service, 3 sont porteurs d'une Sclérose en plaques et l'incidence de celle-ci dans la région Rhône-Alpes peut être évaluée à 60 cas par an. Les sujets atteints sont plus souvent d'origine septentrionale que méridionale, ce qui serait en faveur

d'une augmentation de la prévalence de la maladie au nord de Lyon. Par contre, dans la vallée du Rhône, une baisse de prévalence vers le sud n'apparaît pas clairement. La maladie et ses poussées se déclarent un peu plus volontiers au printemps. Son incidence n'est pas influencée par le caractère citadin ou rural du domicile. Par contre, les professions agricoles sont moins exposées que les professions libérales ou de responsabilité. La prédisposition génétique est nette, la notion d'autre cas de Sclérose en plaques dans la famille étant retrouvée chez 3,4% des individus. Les antécédents des malades ne font pas apparaître de contexte immuno-pathologique particulier : le passé infectieux, les notions d'allergie ou de maladie auto-immune ne sont pas plus fréquents que dans la population générale. La place des facteurs déclenchants est revue sous un angle statistique. Elle apparaît suffisamment modeste pour ne pas faire écarter une indication opératoire ou une vaccination dès que celles-ci sont justifiées. De même, la réticence devant une grossesse est surtout fonction du caractère rapidement invalidant de la maladie, sans oublier la contre-indication qu'elle représente vis-à-vis du traitement immuno-suppresseur.

Classiquement protéiforme, le profil évolutif de la maladie apparaît remarquablement stéréotypé sous l'angle statistique. Le début de la maladie se fait sur un mode rémittent dans 80% des cas, progressif dans les 20% restants. Le déroulement de la maladie

est rythmé par l'âge du malade : poussées pures à 29 ans, poussées avec séquelles à 34 ans, progression à 38 ans. Les poussées surviennent à une fréquence annuelle moyenne de 0,89 pendant la phase rémittente et tendent à se rapprocher au cours de l'évolution. La progression frappe une proportion régulièrement croissante d'individus au fur et à mesure de l'évolution : 50% d'entre eux sont en phase progressive au bout de 11 ans. L'apparition de l'invalidité suit le même cours : 30% des sujets sont invalides d'emblée; 50% le sont en 6 ans et 75% en 15 ans. L'invalidité sévère, interdisant toute autonomie, touche 10% des malades en 5 ans et 50% en 18 ans. Enfin, 10% des malades sont morts en 14 ans d'évolution.

Un indice de gravité est défini, tenant compte, selon les cas, du délai d'apparition de l'invalidité sévère, ou de son absence au terme du recul évolutif dont on dispose. La sévérité de la maladie est liée au phénomène de progression plus qu'au nombre de poussées. L'indice de gravité est influencé de façon décisive par l'âge d'entrée dans la maladie, les formes bénignes se recrutant chez le jeune, et les formes sévères chez le sujet plus âgé. Il est néanmoins permis de se demander si, du point de vue du malade, une invalidité "bénigne" à début précoce est préférable à une invalidité rapide à début tardif. Le délai séparant les deux premières poussées pendant la phase rémittente est en lui-même un élément de valeur pronostique indépendant de l'âge de début : plus il est long, plus l'invalidité se développe

lentement. Cela reste vrai, que la poussée laisse ou non des séquelles. L'élévation des gammaglobulines du liquide céphalo-rachidien, celle de leur rapport aux protéines totales, sont de mauvais augure, mais en fait elles sont fortement corrélées à l'âge de début tardif et à la phase progressive. Par contre, la séméiologie initiale ou le groupage H L A ne permettent pas de dégager des corrélations pronostiques.

Un bilan est dressé d'une tentative thérapeutique immuno-suppressive au long cours. L'Azathioprine ou Imurel[®] a été utilisé chez 77 malades évoluant depuis 5 ans et traités pendant les 5 années suivantes en moyenne. Ce traitement est bien toléré. Il est inefficace à la phase progressive. Par contre, à la phase rémittente, il semble, dans une moitié des cas, empêcher la survenue de nouvelle poussée et, dans l'autre moitié, l'espaçer.

Ce ne sont là que les premiers résultats d'une application de l'Informatique à la Sclérose en plaques, qui mérite d'être approfondie et poursuivie.

*Vu, le Directeur de l'Unité
Alexis Carrel*

Professeur R. MORNEX

Le Président de la Thèse

Professeur G. AIMARD

*Vu et permis d'imprimer
LYON, le 1er Décembre 1977*

Le Président de l'Université Claude Bernard

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E .

BIBLIOGRAPHIE.

ABB L., SCHALTENBRAND G.

Statistische Untersuchungen zum Problem der
Multiplen Sklerose. Zweite Mitterlung : Das
Krankheitsbild der multiplen Sklerose.
Dtsch.Z - Nervenheilkd - 1956 - 174 - 199,218.

ACHESON E.D.

dans "Multiple Sclerosis. A reappraisal".
Mac Alpine D., Lumsden C.E., Acheson E.D.
Churchill - Livingstone Ed. - 1972.

ADAMS D.K., SUTHERLAND J.M., FLETCHER W.B.

Early clinical manifestations of disseminated
sclerosis.
Brit. Med. J. - 1950 - 2 - 431,436.

AIMARD G., GIRARD P.F., RAVEAU J.

Sclérose en Plaques et processus d'auto-immunisation.
Traitement par les antimitotiques.
Lyon Médical - 1966 - 215 - 345.

AIMARD G., TROUILLAS P., QUINCY C., CHAZOT G., DEVIC M.

Valeur sémiologique des taux très élevés (supérieurs
à 20%) du rapport immunoglobulines-Protéines Totales
dans le liquide céphalo-rachidien.
Lyon Médical - 1977 - 238 - 13 - 13,18.

ALEXANDER L.

"New Concept of Critical Steps in course of chronic
debilitating neurologic disease in evaluation of
therapeutic response". A longitudinal study of
Multiple Sclerosis by Quantitative Evaluation of
Neurologic involvement and disability.
Arch. Neurol. Psychiat. - 1951 - 66 - 253,271.

ALEXANDER L., BERKELEY A.W., ALEXANDER A.M.

"Prognosis and treatment of Multiple Sclerosis.
Quantitative nosometric study".
J. Amer. Med. Ass. - 1958 - 166 - 1943,1949.

ALLISON R.S.

"Survival in disseminated Sclerosis : a clinical study of a series of cases first seen twenty years ago".

Brain - 1950 - 73 - 103,120.

ALLISON R.S., MILLAR J.H.D.

"Prevalence and familial incidence of disseminated Sclerosis".

Ulster Med. J. - 1954 - 23 - Suppl. 2 - 9,11.

ALLISON R.S.

"Clinical classification of Multiple Sclerosis".

World Neurology - 1960 - 1 - 60,63.

ALTER M., SPEER J.

Clinical evaluation of possible etiologic factors in Multiple Sclerosis.

Neurology - 1968 - 18 - 109,116.

ALTER M., CENDROWSKI W.

Multiple Sclerosis and childhood infections.

Neurology - 1976 - 26 - 201,204.

ANDERSEN O., BERGMANN L. (Editor), BROMAN T.

"The International symposium on Multiple Sclerosis".
Göteborg - Sept.1972 - Acta Neurol. Scandinav. 1974 -
50 - Suppl. 58 - 89 pp.

ANTONOVSKY A., LEIBOWITZ U., SMITH H.A., MEDALIE J.M.,
BALOGH M., KATS R., HALPERN L., ALTER M.

Epidemiologic study of Multiple Sclerosis in Israel.
An overall review of methods and findings.

Arch. Neurol. - 1965 - 13 - 183,193.

AUGUSTIN P.

Le pronostic de la Sclérose en Plaques.

Gaz. Med. de France - 1974 - 81 - 2923,2926.

BEEBE G.W., KURTZKE J.F., KURLAND L.T., AUTH T.L.,
NAGLER B.

Studies on the natural history of Multiple Sclerosis.
3. Epidemiologic analysis of the Army experience in
world war II.

Neurology - 1967 - 17 - 1,17.

BEHREND R.C., SUHR A., ROUCH J., ROGER J.

Etude statistique sur la Sclérose en Plaques à
Marseille.

Rev. Neurol. - 1963 - 109 - 630,634.

BEHREND R.C.

Prevalence of Multiple Sclerosis in Hamburg and
Marseille.

Acta Neurol. Scandinav. - 1966 - 42 - Suppl. 19 -
27,42.

BEHREND R.C.

Multiple Sclerosis in Europa.

Europ. Neurol. - 1969 - 2 - 129.

BEN HAMIDA M.

La Sclérose en Plaques en Tunisie. Etude clinique
de 100 observations.

Rev. Neurol. - 1977 - 133 - 2 - 109,117.

BERGMANN L.

The value of C S F analysis in the diagnosis of M S.

Acta Neurol. Scandinav. - 1965 - 41 - Suppl. 13 -
559,561.

BERGMANN L., BROMAN T.

A point scale for the diagnostic probability of M.S.
A short outline.

Acta Neurol. Scandinav. - 1965 - 41 - Suppl. 13 -
549,550.

BIRON A., VANARIE R.

S O S : Logiciel transportable.

Medical Computing - Taylor et Francis Ltd - London -
1977.

BONDUELLE M., BOUYGUES P., SALLOU C.

"La Sclérose en Plaques chez l'enfant".
Presse Méd. - 1954 - 62 - 563,564.

BONDUELLE M., ALBARANES R.

"Etude statistique de 145 cas de Sclérose en Plaques".
Sem. Hop. Paris - 1962 - 3 - 3762,3772.

BONDUELLE M., BOUYGUES P., CHAUMONT P.

"Amyotrophie et abolition des réflexes dans la Sclérose en Plaques".
Sem. Hop. Paris - 1964 - 40 - 814,821.

BONDUELLE M.

"Les Formes bénignes de la Sclérose en Plaques".
Presse Méd. - 1967 - 75 - 2023,2026.

BRAIN R., WILKINSON M.

The association of cervical spondylosis and disseminated sclerosis.
Brain - 1957 - 80 - 456,478.

BROMAN T., BERGMANN L., FOG T., GILLAND O., HYLLESTEDT K.,
LINDBERG-BROMAN A.M., PEDERSEN E., PRESTHUS J.

Aspects on classification methods in Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1965 - 41 - Suppl. 13 - 543,548.

BROWNLEE K.A.

"Statistical theory and methodology in Science and Engineering".
J. Wiley and sons - New York - London - Sydney - 1965.

CASTAIGNE P., LHERMITTE F., SCHULLER E., LORIDAN M.

Etude électrophorétique des protéines du liquide céphalo-rachidien au cours de la Sclérose en Plaques :
1) Recherche des corrélations biochimiques, cytologiques et cliniques.
2) Influence des chimiothérapies immuno-suppressives.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. - 1971 - 16 - 610,615
703,706.

CASTAIGNE P., LHERMITTE F., SCHULLER E., DELASNERIE M.,
DELOCHE G., DUMAS Y.

Valeur diagnostique de la distribution oligoclonale
des gammaglobulines dans le liquide céphalo-rachi-
dien (L C R).

Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. - 1972 - 17 -
324,327.

CHARCOT J.M.

Leçons sur les maladies du système nerveux.
Paris - Delahaye - 1872.

CHOTEAU P., DEREUX J.F.

Aspects actuels de la Sclérose en Plaques.
Médicorama - 1977 - N° 213 et 214.

COMMITTEE ON MEDICAL RATING OF PHYSICAL IMPAIRMENT.
(C.M.P.R.I.).

Guides to the evaluation of permanent impairment.
The visual system.

J. Amer. Med. Ass. - 1958 - 168 - 475,488.

COMMITTEE ON MEDICAL RATING OF PHYSICAL IMPAIRMENT.
(C.M.P.R.I.).

Guides to the evaluation of permanent impairment.
The central nervous system.

J. Amer. Med. Ass. - 1963 - 185 - 24,35.

CURRIER R.D., MARTIN E.A., WOOSLEY P.C.

Prior events in Multiple Sclerosis.
Neurology - 1974 - 24 - 748,754.

DEJERINE J., THOMAS A.

Maladies de la moëlle épinière.
Baillièrre Ed. - Paris - 1909 - 839 pp.

DEVIC M., TROUILLAS P.

Sclérose en Plaques familiale et lymphome. Etude
immuno génétique.

Livre jubilaire du Professeur P.F. Girard - 145,151 -
1976 - S P C M Editions Lyon.

FOG T.

A scoring system for neurological impairment in Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1965 - 41 - Suppl. 13 - 551,555.

FOG T.

The long term treatment of Multiple Sclerosis with corticoids.
Acta Neurol. Scandinav. - 1965 - 41 - Suppl. 13 - 473,484.

FOG T.

The course of Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1966 - 42 - 608,611.

FOG T., LINNEMANN F.

The course of Multiple Sclerosis. In 73 cases with computer designed curves.
Acta Neurol. Scandinav. - 1970 - 46 - Suppl. 47 - 175 pp.

FRICK E., ANGSTWURM H., SPÄTH G.

Immunosuppressive therapie der multiplen sklerose.1.
Munch. Med. Wschr. - 1971 - 113/7 - 221,231.

FRICK E., ANGSTWURM H., STRAUSS G.

Immunosuppressive therapie der multiplen sklerose.3.
Munch. Med. Wschr. - 1974 - 116/48 - 2105,2112.

FRICK E.

Zur immunsuppressiven behandlung der multiplen sklerose.
Nervenarzt - 1976 - 47/7 - 424,428.

FRIEDMAN A.P., DAVISON C.

Multiple Sclerosis with late onset of symptoms.
Arch. Neurol. Psychiat. - 1945 - 54 - 348,360.

GAULT F.

De la Neuromyéélite Optique Aiguë.
Thèse Médecine - Lyon - 1894 - 104 pp.

GAUTIER J.C.

Données épidémiologiques sur la Sclérose en
Plaques.
Gaz. Méd. de France - 1974 - 81 - 2891,2896.

GILLAND O.

Multiple Sclerosis classification scheme
integrating clinical and C S F findings.
Acta Neurol. Scandinav. - 1965 - 41 -
Suppl. 13 - 563,575.

GIRARD P.F., AIMARD G., PELLET H.

Thérapeutique immuno-suppressive en neurologie.
La Presse Médicale - 1967 - 75 - 967,968.

GONSETTE R.E., DEMONTY L., DELMOTTE P.

Intensive immuno suppression with cyclophosphamide
in Multiple Sclerosis.
J. Neurol. - 1977 - 214 - 173,181.

GRYNDERUP V.

A comparison of some rating systems in Multiple
Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1969 - 45 - 611,622.

GUILLAIN G.

Rapport sur la Sclérose en Plaques (Etude clinique,
anatomopathologique et pathogénique).
Vème Réunion Neurologique Internationale annuelle -
30-31 mai 1924.
Rev. Neurol. - 1924 - I - 648,683.

HAARR M.

Retinal periphlebitis in Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1963 - 39 - Suppl. 4 -
270,272.

HIERONS R., LYLE T.K.

Bilateral retrobulbar optic neuritis.
Brain - 1959 - 82 - 56,67.

HYLLESTED K.

Disseminated Sclerosis in Denmark. Prevalence and geographical distribution.
Danske Boghandleres Kommissionsanstalt -
Copenhagen - 1956.

HYLLESTED K.

Lethality, duration and mortality of disseminated sclerosis in Denmark.
Acta Psychiat. Neurol. Scandinav. - 1961 - 36 -
553,564.

IPSEN J.

Life expectancy and probable disability in Multiple Sclerosis.
New Eng. J. Med. - 1950 - 243 - 909,913.

KINNIER-WILSON S.A.

"Neurology".
Volume 1 - 752 pp. - 1940 - A. Ninian Bruce Ed. -
Edward Arnold and Co - London.

KURLAND L.T., BEEBE G.W., KURTZKE J.F., NAGLER B.,
AUTH T.L., LESSELL S., NEFZGER M.D.

Studies on the natural history of Multiple Sclerosis. 2. The progression of optic neuritis to Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1966 - Suppl. 19 -
157,176.

KURLAND L.T.

The epidemiologic characteristics of Multiple Sclerosis.
In Handbook of Clinical Neurology. 9. Multiple Sclerosis and other demyelinating diseases -
63,84 - Vinken and Bruyn Ed. - North Holland.
Publishing Company - 1970.

KUROÏWA Y., SHIBASAKI H.

Clinical studies of Multiple Sclerosis in Japan.
I. A current appraisal of 83 cases.
Neurology - 1973 - 23 - 609,617.

KUROIWA Y., IGATA A., ITAHARA K., KOSHIJIMA S.,
TSUBAKI T., TOYOKURA Y., SHIBASAKI H.

Nationwide survey of Multiple Sclerosis in
Japan. Clinical analysis of 1084 cases.
Neurology - 1975 - 25 - 845,851.

KURTZKE J.F.

A new scale for evaluating disability in
Multiple Sclerosis.
Neurology - 1955 - 5 - 580,583.

KURTZKE J.F.

Course of exacerbations of Multiple Sclerosis
hospitalised patients.
Arch. Neurol. Psych. - 1956 - 76 - 175,184.

KURTZKE J.F.

On the evaluation of disability in Multiple
Sclerosis.
Neurology - 1961 - 11 - 686,694.

KURTZKE J.F.

Further notes on disability evaluation in
Multiple Sclerosis with scale modifications.
Neurology - 1965 - 15 - 654,661.

KURTZKE J.F.

On the time of onset in Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1965 - 41 - 140,158.

KURTZKE J.F., BEEBE G.W., NAGLER D., AUTH T.L.,
KURLAND L.T., NEFZGER M.D.

Studies on the natural history of Multiple Sclerosis.
4. Clinical features of the onset bout.
Acta Neurol. Scandinav. - 1968 - 44 - 467,494.

KURTZKE J.F., BEEBE G.W., NAGLER D., NEFZGER M.D.,
AUTH T.L., KURLAND L.T.

Studies on the natural history of Multiple Sclerosis.
5. Long-term survival in young men.
Arch. Neurol. - 1970 - 22 - 215,225.

KURTZKE J.F.

Diagnosis and differential diagnosis of
Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1970 - 46 - 484,492.

KURTZKE J.F.

Neurologic impairment in Multiple Sclerosis
and the disability status scale.
Acta Neurol. Scandinav. - 1970 - 46 - 493,512.

KURTZKE J.F.

Clinical manifestations of Multiple Sclerosis.
In Handbook of Clinical Neurology. 9. Multiple
Sclerosis and other demyelinating diseases -
Vinken and Bruyn Ed. - North Holland Publishing
Company - 1970.

KURTZKE J.F., KURLAND L.T., GOLDBERG I.D.

Mortality and migration in M.S.
Neurology - 1971 - 21 - 1186,1197.

KURTZKE J.F., BEEBE G.W., NAGLER B., AUTH T.L.,
KURLAND L.T., NEFZGER M.D.

Studies on the natural history of Multiple Sclerosis.
6. Clinical and Laboratory findings at first
diagnosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1972 - 48 - 19,46.

KURTZKE J.F., BEEBE G.W., NAGLER B., AUTH T.L.,
KURLAND L.T., NEFZGER M.D.

Studies on the natural history of Multiple Sclerosis.
7. Correlates of clinical changes in an early bout.
Acta Neurol. Scandinav. - 1973 - 49 - 379,395.

KUZMA J.W., TOURTELOTTE W.W., REMINGTON R.D.‡

Quantitative clinical neurological testing.
II. Some statistical considerations of a battery
of tests.
J. Chron. Dis. - 1965 - 18 - 303,311.

LEIBOWITZ U., ALTER M.

Multiple Sclerosis. Clues to its cause.
North Holland Publishing Company - Amsterdam -
1973.

LHERMITTE F., MARTEAU R., GAZENGEL J., DORDAIN G.,
DELOCHE G.

The frequency of relapse in Multiple Sclerosis.
A study based on 245 cases.
Z.Neurol. - 1973 - 205 - 47,59.

LOWITZSCH K.

Quantification of spasticity and assessment of
drug action in Multiple Sclerosis patients by
a scoring system based on an optical mark reader
documentation system. Preliminary results.
Acta Neurol. Scandinav. - 1973 - 49 - 613,625.

MAC ALPINE D.

The problem of disseminated sclerosis.
Brain - 1946 - 69 - 233,250.

MAC ALPINE D., COMPSTON N.D.

Some aspects of the natural history of disseminated
sclerosis.
Quart. J. Med. - 1952 - 21 - 135,167.

MAC ALPINE D.

The benign form of Multiple Sclerosis. A study
based on 241 cases seen within three years of
onset and followed up until the tenth year or
more of the disease.
Brain - 1961 - 84 - 186,203.

MAC ALPINE D.

The benign form of Multiple Sclerosis : results
of a long-term study.
Brit. Med. J. - 1964 - 2 - 1029,1032.

MAC ALPINE D., LUMSDEN C.E., ACHESON E.D.

Multiple Sclerosis. A reappraisal.
Churchill Livingstone - Edinburgh and London -
1972.

MAC KAY R.P., HIRANO A.

Forms of benign Multiple Sclerosis. Report
of two "clinically silent" cases discovered
at autopsy.
Arch. Neurol. - 1967 - 17 - 588,600.

MAC LEAN A.R., BERKSON J.

Mortality and disability in Multiple Sclerosis.
A statistical estimate of prognosis.
Jama - 1951 - 146 - 1367,1369.

MARIE P.

Sclérose en Plaques et maladies infectieuses.
Progrès Médical - 1884 - 12 - 287,289.

MARIE P.

Leçons sur les maladies de la moëlle.
G. Masson Ed. - Paris - 1892 - 504 pp.

MARTEAU R., de SAXCE H.

Perspectives thérapeutiques de la Sclérose en
Plaques.
Gaz. Méd. de France - 1974 - 81 - 2929,2938.

MILLAR J.H.D., ALLISON R.S., CHEESEMAN E.A.,
MERRETT J.D.

Pregnancy as a factor influencing relapse in
disseminated sclerosis.
Brain - 1959 - 82 - 417,426.

MILLAR J.H.D., VAS C.J., NORONHA M.J., LIVERSEDGE L.A.,
RAWSON M.D.

Long-term treatment of Multiple Sclerosis with
corticotrophin.
Lancet - 1967 - 2 - 429,431.

MOINDROT J.

Les Scléroses en Plaques avec hypocomplémentémie.
Etude de 26 observations.
Thèse de Médecine - Lyon - 1975.

MÖLLER P.M., HAMMERBERG P.E.

Retinal periphlebitis in Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1963 - 39 - Suppl. 4 -
263,269.

MORSIER G. de.

Sur 1351 cas de névralgie (Sclérose en Plaques).
Rev. Neurol. - 1971 - 125 - 103,118.

MÜLLER R.

Studies on disseminated sclerosis. With special
reference to symptomatology, course and prognosis.
Acta Medica Scandinav. - 1949 - 133 - Suppl. 222 -
214 pp.

MÜLLER R.

Course and Prognosis of disseminated sclerosis in
relation to age of onset.
Arch. Neurol. Psychiat. - 1951 - 66 - 561,570.

NAGLER B., BEEBE G.W., KURTZKE J.F., KURLAND L.T.,
AUTH T.L., NEFZGER M.D.

Studies on the natural history of Multiple Sclerosis.
1. Design and diagnosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1966 - 42 - Suppl. 19 -
141,156.

OGER J.

Contribution à l'étude de la chimiothérapie immuno-
suppressive dans la Sclérose en Plaques.
Thèse Médecine - Rennes - 1970.

OGER J., SABOURAUD O., CHATEL M., MENAULT F.

Considérations sur une expérience de traitement à
visée immuno-suppressive dans la Sclérose en Plaques.
A propos de 47 malades traités pendant 2 ans et
demi à 7 ans.
I N S E R M - Colloque de Synthèse - 1974 - Immuno-
pathologie du système nerveux .

PANELIUS M.

Studies on epidemiological clinical and
etiologiical aspects of Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1969 - 45 -
Suppl. 39 - 82 pp.

PEDERSEN E.

A rating system for neurological impairment
in Multiple Sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. - 1965 - 41 -
Suppl. 13 - 557,558.

POSER S., HAUPTVOGEL H.

Clinical data from 418 M S patients in relation
to the diagnosis. First experiences with an
optical mark reader documentation system.
Acta Neurol. Scandinav. - 1973 - 49 - 473,479.

POSER S., BRAUNS K.H.

Der einsatz des Markierungsbelegverfahrens im
Rahmen einer multizentrischen studie über
multiple sklerose.
Meth. Inform. Med. - 1974 - 13 - 70,79.

PRINEAS J.W.

The etiology and pathogenesis of Multiple Sclerosis.
In Handbook of Clinical Neurology - Vinken and
Bruyn Ed. - North Holland Publishing Company -
1970 - 107,160.

RISER M., GERAUD J., RASCOL A., BENAZET A.M., SEGRIA M.G.

L'évolution de la Sclérose en Plaques. Etude de
203 observations suivies au delà de 10 ans.
Rev. Neurol. - 1971 - 124 - 479,486.

RITCHIE RUSSEL W.

Multiple Sclerosis : occupation and social group
at onset.
Lancet - 1971 - 2 - 7739 - 832,834.

ROSE A.S., KUZMA J.W., KURTZKE J.F., NAMEROW N.S.,
SIBLEY W.A., TOURTELOTTE W.W.

Cooperative study in the evaluation of therapy
in Multiple Sclerosis : ACTH VS placebo. Final
report.

Neurology - 1970 - 20 - 1,59.

RUCKER C.W.

Sheating of the retinal veins in Multiple
Sclerosis.

Proc. Mayo Clin. - 1944 - 19 - 176,178.

RUSSELL W.R.

Multiple Sclerosis : occupation and social group
at onset.

Lancet - 1971 - 2 - 7739 - 832,834.

SCHAPIRA K., POSKANZER D.C., MILLER H.

Familial and conjugal Multiple Sclerosis.

Brain - 1963 - 86 - 315,332.

SCHAPIRA K., POSKANZER D.C., NEWELL D.J., MILLER H.

Marriage, Pregnancy and Multiple Sclerosis.

Brain - 1966 - 89 - 419,428.

SCHOTT B., TROUILLAS P., TOMMASI M., TRILLET M.,
BADY B., BOUCHER M.

Les Formes tardives de la Sclérose en Plaques :
à propos de 3 observations anatomo-cliniques
dont 2 présentant une amyotrophie et une abolition
des réflexes ostéo-tendineux.

Rev. Neurol. - 1970 - 122 - 221,223.

SCHULLER E., DELASNERIE N., DELOCHE G., LORIDAN M.

Multiple Sclerosis : a two-phase disease ?

Acta Neurol. Scandinav. - 1973 - 49 - 453,460.

SCHULLER E.

Les Réactions immunitaires au cours de la Sclérose
en Plaques.

Gaz. Méd. de France - 1974 - 81 - 2909,2920.

SCHUMACHER G.A.

Multiple Sclerosis.

Jama - 1950 - 143 - 1059,1065; 1146,1154; 1241,1250.

SCHUMACHER G.A., BEEBE G., KIBLER R.F., KURLAND L.T.,
KURTZKE J.F., MAC DOWELL F., NAGLER B., SIBLEY W.A.,
TOURTELOTTE W.W., WILLMON T.L.

Problems of experimental trials of therapy in M S :
report by the panel on the evaluation of experimental
trials of therapy in M S .

Ann. NY Acad. Sci. - 1965 - 122 - 552,568.

SCHUMACHER G.A.

Multiple Sclerosis.

Arch. Neurol. - 1966 - 114 - 571,573.

SCHWARTZ D.

Méthodes statistiques à l'usage des médecins et
des biologistes.

Flammarion Médecine Sciences - Paris - 3ème éd. -
1969.

SCHWOB R.A., FOUCQUIER E., PERROT J.

Influence de la grossesse sur les poussées évolutives
de la Sclérose en Plaques.

Rev. Neurol. - 1953 - 88 - 50,51.

SENETERRE J.B., GRIMAUD D., QUINCY C., PEGON Y.

Electrophorèse sur gel de polyacrylamide des
protéines du liquide céphalo-rachidien.

Ann. Biol. Clin. - 1974 - 32 - 521,527.

SHIBASAKI H., KURODA Y., IWASHITA H. et coll.

Clinical studies of Multiple Sclerosis in Japan :
Multiple Sclerosis starting with retrobulbar
neuritis.

J. Neurol. - 1974 - 208 - 17,25.

SHIBASAKI H., KUROÏWA Y.

Sex difference of Multiple Sclerosis in Japan.
Neurology - 1976 - 26 - 821,824.

SIGWALD J., MAZALTON A., RAYMONDEAUD C., PIOT C.,
JACQUILLAT C.

Etude critique du traitement de la Sclérose en
Plaques par le chlorambucil et la cortico-
thérapie intra-rachidienne.
Rev. Neurol. - 1973 - 128 - 72,77.

SOUQUES A.

Début de la Sclérose en Plaques.
Rev. Neurol. - 1924 - 1 - 684,686.

TAUB R.C., RUCKER C.W.

The relationship of retrobulbar neuritis to
Multiple Sclerosis.
Am. J. Ophtalm. - 1954 - 37 - 494,497.

THYGESEN P.

Prognosis in initial stage of disseminated
primary demyelinating disease of central
nervous system.
Arch. Neurol. and Psychiat. - 1949 - 61 - 339,351.

THYGESEN P.

The course of disseminated sclerosis. Close-up
of 105 attacks. Method for evaluating therapeutic
approaches.
Rosenkilde and Bagger - Copenhagen - 1953.

THYGESEN P.

Disseminated sclerosis : influence of age on the
different modes of progression.
Acta Psychiat. Neurol. Scandinav. - 1955 - 30 -
365,374.

TOURTELOTTE W.W., HAERER A.F., SIMPSON J.F., KUZMA J.W.,
SIKORSKI J.

Quantitative clinical neurological testing.
I. A study of a battery of tests designed to
evaluate in part the neurological function of
patients with M S and its use in a therapeutic
trial.
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1965 - 122 - 480,505.

TOURTELOTTE W.W.

Cerebrospinal fluid in Multiple Sclerosis.
In Handbook of Clinical Neurology.

9. - Vinken and Bruyn Ed. - North Holland
Publishing Company - 1970 - 324,382.

TROUILLAS P., BOUDOURESQUES J., GIRARD P.F.

La répartition de la Sclérose en Plaques dans
la vallée du Rhône. A propos d'un fait géoclinique
européen.

Lyon Médical - 1971 - 225 - 12 - 1223,1229.

TROUILLAS P., MOINDROT J., BETUEL H., QUINCY C.,
AIMARD G., DEVIC M.

Scléroses en Plaques avec hypocomplémentémie
et Scléroses en Plaques normocomplémentaires.
Corrélations cliniques et génétiques.

Rev. Neurol. - 1976 - 132 - 10 - 681,704.

VERAGUTH O.

Rapport sur la Sclérose en Plaques.

Vème Réunion Neurologique Internationale annuelle -
30-31 mai 1924 -

Rev. Neurol. - 1924 - I - 631,647.

ZELLER R.W.

Ocular findings in the remission phase of Multiple
Sclerosis.

Amer. J. Ophtalm. - 1967 - 64 - 767,772.

T A B L E D E S M A T I E R E S .

	Pages
CHAPITRE I. INTRODUCTION.....	1
Les objectifs d'un tel travail.....	3
Les conditions nécessaires.....	5
Validité des observations.....	5
Représentativité de l'échantillon.....	6
L'approche informatique.....	9
Le "cahier des charges" de la fiche.....	9
Revue de la littérature.....	11
Présentation du document adopté.....	12
CHAPITRE II. L'ECHANTILLON DE MALADES SELECTIONNES.	17
Critères de sélection des dossiers.....	19
Choix d'une classification diagnostique	19
Les 349 dossiers retenus.....	28
Répartition selon la classification diagnostique.....	28
Recul évolutif d'ensemble.....	29
Délai de la première observation.....	30
Conformité de notre série avec celles de la littérature.....	30
Répartition selon le sexe.....	30
Répartition selon l'âge au début.....	31

CHAPITRE III. CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES.....	39
Fréquence apparente de la maladie.....	41
Facteurs liés à l'environnement	42
Origine géographique et ethnique	42
Caractère citadin ou rural du domicile	44
Influence saisonnière.....	46
Profession et niveau social	49
Les antécédents.....	52
L'hérédité.....	52
Les antécédents infectieux.....	53
Divers.....	54
Les facteurs déclenchants et les événements intercurrents	55
CHAPITRE IV. LE PROFIL EVOLUTIF.	63
Définitions.....	65
Classification évolutive	68
Corrélations.....	69
Délais et fréquence des poussées.....	77
Apparition de la progression	84

CHAPITRE V. INVALIDITE, MORTALITE.	89
L'échelle d'invalidité utilisée	91
L'apparition de l'invalidité	94
L'invalidité modérée	94
L'invalidité sévère	95
La mortalité	96
CHAPITRE VI. ELEMENTS DU PRONOSTIC,	105
Choix d'un indice de gravité	107
Responsabilité des poussées et de la progression dans la gravité de la maladie	111
Influence du sexe	114
Influence de l'âge au début	114
Valeur pronostique de la séméiologie	116
La ponction lombaire	119
Le groupage H L A	122
Le complément sérique	123
CHAPITRE VII. EXPERIENCE PERSONNELLE DU TRAITEMENT PAR L'AZATHIOPRINE.	141
CONCLUSION	151
RESUME	155
BIBLIOGRAPHIE.	161

